

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
21. Juni 2001 (21.06.2001)

PCT

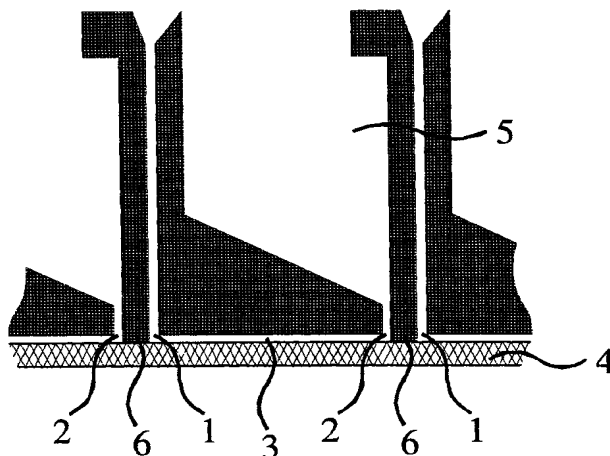
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/43875 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **B01L 3/00**, (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **ZEPTOSENS AG** [CH/CH]; Benkenstrasse 254, CH-4108 Witterswil (CH).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/12668
- (22) Internationales Anmeldedatum: 13. Dezember 2000 (13.12.2000)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
- | | | |
|---------|--------------------------------|----|
| 2316/99 | 17. Dezember 1999 (17.12.1999) | CH |
| 534/00 | 21. März 2000 (21.03.2000) | CH |
- (72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SCHÜRMANN-MADER, Eveline** [CH/CH]; Talhübel 1, CH-5089 Zeihen (CH). **ABEL, Andreas, P.** [CH/CH]; Rotbergstrasse 16a, CH-4054 Basel (CH). **BOPP, Martin, A.** [CH/CH]; Brunnmattstrasse 11, CH-4053 Basel (CH). **DUVENECK, Gert, L.** [DE/DE]; Ezmattenweg 34, 79189 Bad Krozingen (DE). **EHRAT, Markus** [CH/CH]; Im Brül 6, CH-4312 Magden (CH). **KREBACH, Gerhard, M.** [DE/DE]; Burghaldenweg 6, 79219 Staufen (DE). **PAWLAK, Michael** [DE/DE]; Andelsbachstrasse 5, 79725 Laufenburg (DE). **SCHÄRER-HERNANDEZ, Nania, G.**

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: FLOW CELL ARRAY AND THE UTILIZATION THEREOF FOR MULTIANALYTE DETERMINATION

(54) Bezeichnung: FLUSSZELLENANORDNUNG UND DEREN VERWENDUNG ZUR MULTIANALYTBESTIMMUNG



(57) Abstract: The invention relates to a one or two-dimensional array of flow cells that forms part of an array of sample containers, having at least one inlet and outlet for each of the sample containers and consisting of a base plate and a body assembled thereto with an array of spatial grooves matching the array of sample containers, said array making it possible to supply and/or remove even small amounts of samples or reagents to/from the sample containers, which can be arranged in large numbers on a small surface. The invention concerns an array of one or more sample containers, comprising a base plate and a body assembled thereto in such a way that one or more spatial grooves are formed with the purpose of producing one or more fluidically sealed flow cells with at least one inlet and at least one outlet between the base plate and said body. The invention is characterized in that at least one outlet in each of the flow cells leads to a reservoir that is in fluidic connection with said flow cell, said reservoir receiving the fluid coming out of the flow cell. The invention also relates to the production and use of the array disclosed in the invention.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine ein- oder zweidimensionale Anordnung von Flusszellen, als Bestandteil eines Arrays von Probenbehältnissen, mit mindestens je einem Zu- und Ablauf für jedes Probenbehältnis, gebildet aus einer Grundplatte und einem damit zusammengebrachten Körper mit einer Anordnung von

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 01/43875 A1



[GB/CH]; Ochsengasse 15, CH-4460 Gelterkinden (CH).
SCHICK, Eginhard [DE/DE]; Nordschwabener Strasse
9, 79618 Rheinfelden (DE).

(74) **Gemeinsamer Vertreter:** ZEPTOSENS AG; Benken-
strasse 254, CH-4108 Witterswil (CH).

(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AE, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— Mit internationalem Recherchenbericht.

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.*

räumlichen Aussparungen entsprechend der Anordnung der Probenbehältnisse, welche es ermöglicht, auch sehr geringe Proben- oder Reagentienmengen den Probenbehältnissen, welche in einer hohen Anzahl auf einer kleinen Grundfläche angeordnet sein können, zuzuleiten und/oder von ihnen abzuführen. Gegenstand der Erfindung ist eine Anordnung von ein oder mehr Probenbehältnissen, umfassend eine Grundplatte und einen damit derart zusammengebrachten Körper, dass zwischen der Grundplatte und besagtem Körper eine oder mehrere räumliche Aussparungen zur Erzeugung einer oder mehrerer gegeneinander fluidisch abgedichteter Flusszellen mit jeweils mindestens einem Zulauf und mindestens einem Ablauf erzeugt werden, gekennzeichnet dadurch, dass mindestens ein Ablauf jeder Flusszelle in ein mit dieser Flusszelle fluidisch verbundenes Reservoir führt, welches aus der Flusszelle austretende Flüssigkeit aufnimmt, sowie Verfahren zur Herstellung und deren Verwendung.

Flusszellenanordnung und deren Verwendung zur Multianalytbestimmung

Die Erfindung betrifft eine ein- oder zweidimensionale Anordnung von Flusszellen, als Bestandteil eines Arrays von Probenbehältnissen, mit mindestens je einem Zu- und Ablauf für jedes Probenbehältnis, gebildet aus einer Grundplatte und einem damit zusammengebrachten Körper mit einer Anordnung von räumlichen Aussparungen entsprechend der Anordnung der Probenbehältnisse, welche es ermöglicht, auch sehr geringe Proben- oder Reagentienmengen den Probenbehältnissen, welche in einer hohen Anzahl auf einer kleinen Grundfläche angeordnet sein können, zuzuleiten und / oder von ihnen abzuführen. Indem für jedes Probenbehältnis mindestens ein Reservoir zur Aufnahme von dem Probenbehältnis abzuführender Flüssigkeit in die Anordnung integriert ist, kann zugleich das periphere System von Flüssigkeitszu- und abführungen stark vereinfacht werden gegenüber herkömmlichen technischen Lösungen.

Zur Bestimmung einer Vielzahl von Analyten sind gegenwärtig vor allem Verfahren verbreitet, in denen in sogenannten Mikrotiterplatten der Nachweis unterschiedlicher Analyten in diskreten Probenbehältnissen oder "Wells" dieser Platten erfolgt. Am weitesten verbreitet sind dabei Platten mit einem Raster von 8 x 12 Wells auf einer Grundfläche von typischerweise ca. 8 cm x 12 cm (siehe beispielsweise Corning Costar-Katalog Nr. 3370, 1999), wobei zur Füllung eines einzelnen Wells ein Volumen von einigen hundert Mikrolitern erforderlich ist. Für zahlreiche Anwendungen wäre es jedoch wünschenswert, das Probenvolumen deutlich zu verringern, nicht nur zur Verminderung des Bedarfs an gegebenenfalls nur in kleinen Mengen verfügbaren Proben und an Reagentien, sondern insbesondere auch zur Verringerung der Diffusionswege und damit der Assay-Durchführungszeiten im Falle von Assays, bei denen biologische oder biochemische oder synthetische Erkennungselemente zur Erkennung eines oder mehrerer

Analyten in einer Probe an einer Begrenzungswand der Probenbehältnisse immobilisiert sind

Im Falle von in einem Array angeordneten offenen Probenbehältnissen, welche von der klassischen Mikrotiterplatte abgeleitet sind, bestand eine bekannte technische Lösung zur Verringerung der Volumina der individuellen Probenbehältnisse darin, eine grössere Anzahl von Wells auf gleicher Grundfläche anzuordnen, beispielsweise 384 (siehe beispielsweise Corning Costar Katalog Nr. 3702, 1999) oder 1536 anstelle der klassischen 96 Wells. Dieser Ansatz hat den Vorteil, dass zumindest für einen Teil der erforderlichen Arbeitsschritte der Probenmanipulation, wie z. B. Probenzugabe oder Absaugen, die als industrieller Standard eingeführten Geräte und Laborroboter weiterhin beibehalten werden konnten. Andere bekannte technische Lösungen bestanden darin, die klassische Plattengrundfläche aufzugeben und die Grösse der einzelnen Wells ausschliesslich nach den für eine bestimmte Anwendung notwendigen Probenvolumina auszurichten. Derartige Anordnungen wurden unter der Bezeichnung "Nanotiterplatten" bekannt, deren individuelle Probenbehältnis-Volumina teilweise nur noch einige Nanoliter betragen. Diese technische Lösung erfordert jedoch die Abkehr von den derzeit weit gebräuchlichen Laborrobotern, welche auf den klassischen Mikrotiterplattenstandard ausgelegt sind.

Mit zunehmender Verringerung der Grösse der individuellen offenen Probenbehältnisse und / oder mit der zur Verringerung der Diffusionswege wünschenswerten Verringerung der Dicke der Flüssigkeitsschicht über der Grundfläche wird jedoch der zunehmende Einfluss der Verdunstung von Flüssigkeit während eines Assays zu einem immer grösseren, zu berücksichtigendem Problem.

Dem besagten Problem der Verdunstung kann weitgehend begegnet werden mittels Verwendung von, bis auf Probeneintritts- und Probenaustrittsöffnungen, geschlossenen Probenbehältnissen.

Für den Fall einer einzigen Messfläche mit einem damit in Kontakt stehenden Probenbehältnis sind derartige Durchflusszellen, zu denen eine flüssige Probe und / oder Reagentien in einem einzigen Puls oder kontinuierlich zugeführt werden können, seit langem bekannt.

In der US-P 5,747,274 werden Messanordnungen und Verfahren zur Früherkennung eines Herzinfarkts, durch die Bestimmung mehrerer von mindestens drei Herzinfarktmarkern beschrieben, wobei die Bestimmung dieser Marker in individuellen oder in einem gemeinsamen Probenbehältnis erfolgen kann, wobei im letzteren Falle, der gegebenen Beschreibung folgend, ein einziges Probenbehältnis als ein durchgehender Flusskanal ausgebildet ist, dessen eine Begrenzungsfläche beispielsweise eine Membran bildet, auf der Antikörper für die drei verschiedenen Marker immobilisiert sind. Es gibt jedoch keine Hinweise auf eine Bereitstellung von mehreren derartigen Probenbehältnissen oder Flusskanälen auf einem gemeinsamen Träger. Ausserdem werden auch keine geometrischen Angaben über die Grössen der Messflächen gegeben.

In derartigen Verfahren zum Nachweis von Analyten in einer oder mehreren Proben sind in der Vergangenheit in zunehmendem Masse optische Methoden, beispielsweise basierend auf der Bestimmung der Änderung einer Absorption oder einer Lumineszenz, entwickelt worden, da solche Methoden berührungslos und ohne stärkere Rückwirkung auf die Probe selbst durchgeführt werden können. Die klassischen Messmethoden, wie beispielsweise Absorptions- oder Fluoreszenzmessungen, beruhen im allgemeinen auf der direkten Beleuchtung eines Probenvolumens in einem Probenbehältnis oder eines Messfeldes auf einer Innenwand eines Probenbehältnisses einer flüssigen Probe. Diese Anordnungen haben den Nachteil, dass neben dem Anregungsvolumen oder der Anregungsfläche, innerhalb derer ein Signal zum Nachweis eines Analyten erzeugt werden soll, im allgemeinen ein erheblicher Anteil der Umgebung von Anregungslicht erfasst wird, was zur nachteiligen Erzeugung von störenden Untergrundsignalen führen kann.

Zur Erreichung tieferer Nachweisgrenzen sind zahlreiche Messanordnungen entwickelt worden, in denen der Nachweis des Analyten auf dessen Wechselwirkung mit dem evaneszenten Feld beruht, welches mit der Lichtleitung in einem optischen Wellenleiter verbunden ist, wobei auf der Oberfläche des Wellenleiters biochemische oder biologische Erkennungselemente zur spezifischen Erkennung und Bindung der Analytmoleküle immobilisiert sind. Koppelt man eine Lichtwelle in einen optischen Wellenleiter ein, der von optisch dünneren Medien, d.h. Medien mit niedrigerem Brechungsindex, umgeben ist, so wird sie durch Totalreflektion an den Grenzflächen der wellenleitenden Schicht geführt. In die optisch dünneren Medien tritt dabei ein Bruchteil des geführten Lichts ein. Diesen Anteil bezeichnet man als evaneszentes oder quergedämpftes Feld. Die Stärke des evaneszenten Feldes ist sehr stark abhängig von der Dicke der wellenleitenden Schicht selbst sowie vom Verhältnis der Brechungsindices der wellenleitenden Schicht und der sie umgebenden Medien. Bei dünnen Wellenleitern, d. h. Schichtdicken von derselben oder niedrigerer Dicke als der zu führenden Wellenlänge, können diskrete Moden des geleiteten Lichts unterschieden werden. Derartige Verfahren haben den Vorteil, dass die Wechselwirkung mit dem Analyten auf die Eindringtiefe des evaneszenten Feldes ins angrenzende Medium, in der Grössenordnung von einigen hundert Nanometern, beschränkt ist und Störsignale aus der Tiefe des Mediums weitgehend vermieden werden können. Die ersten vorgeschlagenen derartigen Messanordnungen beruhten auf hochmultimodalen, selbsttragenden Einschichtwellenleitern, wie beispielsweise Fasern oder Plättchen aus transparentem Kunststoff oder Glas, mit Stärken von einigen hundert Mikrometern bis zu mehreren Millimetern.

In der US-P 4,978,503 wird eine Messanordnung beschrieben, in der eine flüssige Probe über Kapillarkräfte in eine Kavität eingezogen wird, wobei eine optisch transparente Seitenwand als selbsttragender Multimode-Wellenleiter ausgebildet ist, wobei zumindest auf einem Teil seiner der Kavität zugewandten Oberfläche biochemische Erkennungselemente ("Patches") zur Erkennung und Bindung eines Analyten aus einer Probe immobilisiert sind. In dieser Anordnung ist von Nachteil, dass ein Austausch der in die Kapillare gelangten Flüssigkeit nicht vorgesehen ist, welches beispielsweise in einem mehrstufigen Assay wünschenswert wäre.

In der WO 94/27137 werden Messanordnungen beschrieben, in denen "Patches" mit unterschiedlichen Erkennungselementen, zum Nachweis unterschiedlicher Analyten, auf einem selbsttragenden optischen Substratwellenleiter (Einschichtwellenleiter) mit Stirnflächenlichteinkopplung immobilisiert sind, wobei die räumlich selektive Immobilisierung mittels photoaktivierbarer Crosslinker erfolgt. Gemäss der gegebenen Beschreibung können mehrere Patches in Reihe in gemeinsamen parallelen Flusskanälen oder Probenbehältnissen angeordnet sein, wobei sich die parallelen Flusskanäle oder Probenbehältnisse über die gesamte Länge des als Sensor genutzten Bereichs des Wellenleiters erstrecken, um eine Beeinträchtigung der Lichtleitung im Wellenleiter zu vermeiden. Hinweise auf eine zweidimensionale Integration einer Vielzahl von Patches und Probenbehältnissen werden jedoch nicht gegeben. In einer ähnlichen Anordnung werden in der WO 97/35203 verschiedene Ausführungsformen einer Anordnung beschrieben, in der in parallelen, separaten Flusskanälen oder Probenbehältnissen für die Probe und Kalibrationslösungen niedriger und gegebenenfalls zusätzlich hoher Analytkonzentration unterschiedliche Erkennungselemente zur Bestimmung verschiedener Analyten jeweils immobilisiert sind. Auch hier wird jedoch keinerlei Hinweis auf mögliche 2-dimensionale Anordnungen gegeben.

Zur Verbesserung der Empfindlichkeit und gleichzeitig einfacheren Herstellung in Massenfabrication wurden planare Dünnschichtwellenleiter vorgeschlagen. Ein planarer Dünnschichtwellenleiter besteht im einfachsten Fall aus einem Dreischichtsystem: Trägermaterial, wellenleitende Schicht, Superstrat (bzw. zu untersuchende Probe), wobei die wellenleitende Schicht den höchsten Brechungsindex besitzt. Zusätzliche Zwischenschichten können die Wirkung des planaren Wellenleiters noch verbessern.

Es sind verschiedene Verfahren für die Einkopplung von Anregungslicht in einen planaren Wellenleiter bekannt. Die am frühesten benutzten Verfahren beruhten auf Stirnflächenkopplung oder Prismenkopplung, wobei zur Verminderung von Reflexionen infolge von Luftspalten im allgemeinen eine Flüssigkeit zwischen Prisma und Wellenleiter aufgebracht wird. Diese beiden Methoden sind vor allem in Verbindung mit

Wellenleitern relativ grosser Schichtdicke, d. h. insbesondere selbsttragenden Wellenleitern, sowie bei einem Brechungsindex des Wellenleiters von deutlich unter 2 geeignet. Zur Einkopplung von Anregungslicht in sehr dünne, hochbrechende wellenleitende Schichten ist demgegenüber die Verwendung von Koppelgittern eine wesentlich elegantere Methode.

Es können verschiedene Methoden zum Analytnachweis im evaneszenten Feld geführter Lichtwellen in optischen Schichtwellenleitern unterschieden werden. Aufgrund des eingesetzten Messprinzips kann man beispielsweise zwischen Fluoreszenz- oder allgemeiner Lumineszenzmethoden auf der einen Seite und refraktiven Methoden andererseits unterscheiden. Hierbei können Verfahren zur Erzeugung einer Oberflächenplasmonenresonanz in einer dünnen Metallschicht auf einer dielektrischen Schicht mit niedrigerem Brechungsindex in die Gruppe der refraktiven Methoden mit einbezogen werden, sofern als Basis zur Bestimmung der Messgrösse der Resonanzwinkel des eingestrahnten Anregungslichts zur Erzeugung der Oberflächenplasmonenresonanz dient. Die Oberflächenplasmonenresonanz kann aber auch zur Verstärkung einer Lumineszenz oder zur Verbesserung des Signal-zu-Hintergrund-Verhältnisses in einer Lumineszenzmessung verwendet werden. Die Bedingungen zur Erzeugung einer Oberflächenplasmonenresonanz sowie zur Kombination mit Lumineszenzmessungen sowie mit wellenleitenden Strukturen sind vielfach in der Literatur beschrieben, beispielsweise in den US-Patenten US-P 5,478,755, US-P 5,841,143, US-P 5,006,716 und US-P 4,649,280.

Mit dem Begriff "Lumineszenz" wird in dieser Anmeldung die spontane Emission von Photonen im ultravioletten bis infraroten Bereich nach optischer oder nichtoptischer, wie beispielsweise elektrischer oder chemischer oder biochemischer oder thermischer Anregung, bezeichnet. Beispielsweise sind Chemilumineszenz, Biolumineszenz, Elektrolumineszenz und insbesondere Fluoreszenz und Phosphoreszenz unter dem Begriff "Lumineszenz" mit eingeschlossen.

Bei den refraktiven Messmethoden wird die Änderung des sogenannten effektiven Brechungsindex aufgrund molekularer Adsorption oder Desorption auf dem Wellenleiter zum Nachweis des Analyten benutzt. Diese Änderung des effektiven Brechungsindex wird, im Falle von Gitterkoppler-Sensoren, bestimmt aus der Änderung des Koppelwinkels für die Ein- oder Auskopplung von Licht in oder aus dem Gitterkoppler-Sensor, und im Falle von interferometrischen Sensoren aus der Änderung der Phasendifferenz zwischen dem in einem Sensorarm und einem Referenzarm des Interferometers geführten Messlichts.

Die genannten refraktiven Methoden haben den Vorteil, dass sie ohne Verwendung zusätzlicher Markierungsmoleküle, sogenannter molekularer Labels, eingesetzt werden können. Der Nachteil dieser labelfreien Methoden ist jedoch, dass die damit erzielbaren Nachweisgrenzen aufgrund der geringen Selektivität des Messprinzips, in Abhängigkeit von dem Molekulargewicht des Analyten auf pico- bis nanomolare Konzentrationsbereiche beschränkt sind, was für viele Anwendungen der modernen Spurenanalytik, beispielsweise für diagnostische Applikationen, nicht ausreichend ist.

Zur Erreichung tieferer Nachweisgrenzen erscheinen lumineszenz-basierende Methoden aufgrund grösserer Selektivität der Signalerzeugung besser geeignet. Dabei ist die Lumineszenzanregung auf die Eindringtiefe des evaneszenten Feldes in das optisch dünnere Medium, also auf die unmittelbare Umgebung des wellenleitenden Bereichs mit einer Eindringtiefe in der Grössenordnung von einigen hundert Nanometern ins Medium beschränkt. Dieses Prinzip wird evaneszente Lumineszenzanregung genannt.

Mittels hochbrechender Dünnschichtwellenleiter, in Kombination mit Lumineszenzdetektion, basierend auf einem nur einige hundert Nanometer dünnen wellenleitenden Film auf einem transparenten Trägermaterial, konnte in den letzten Jahren die Empfindlichkeit deutlich gesteigert werden. Beispielsweise wird in der WO 95/33197 eine Methode beschrieben, in der das Anregungslicht über ein Reliefgitter als diffraktives optisches Element in den wellenleitenden Film eingekoppelt wird. Die

isotrop abgestrahlte Lumineszenz in der Eindringtiefe des evaneszenten Feldes befindlicher lumineszenzfähiger Substanzen wird mittels geeigneter Messvorrichtungen, wie zum Beispiel Photodioden, Photomultiplier oder CCD-Kameras, gemessen. Es ist auch möglich, den in den Wellenleiter rückgekoppelten Anteil der evaneszent angeregten Strahlung über ein diffraktives optisches Element, zum Beispiel ein Gitter, auszukoppeln und zu messen. Diese Methode ist zum Beispiel in der WO 95/33198 beschrieben.

Zur gleichzeitigen oder aufeinanderfolgenden Durchführung von ausschliesslich lumineszenzbasierenden Mehrfachmessungen mit im wesentlichen monomodalen, planaren anorganischen Wellenleitern sind, z. B. in der WO 96/35940, Vorrichtungen (Arrays) bekannt geworden, in denen auf einer Sensorplattform wenigstens zwei getrennte wellenleitende Bereiche angeordnet sind, so dass das in einem wellenleitenden Bereich geführte Anregungslicht von anderen wellenleitenden Bereichen getrennt ist. Im Sinne der vorliegenden Erfindung sollen räumlich getrennte Messbereiche (d) (gemäß Figur IV) durch die geschlossene Fläche definiert werden, die dort immobilisierte biologische oder biochemische oder synthetische Erkennungselemente zur Erkennung eines Analyten aus einer flüssigen Probe einnehmen. Diese Flächen können dabei eine beliebige Geometrie, beispielsweise die Form von Punkten, Kreisen, Rechtecken, Dreiecken, Ellipsen oder Linien, haben.

In der WO 98/22799 werden Anordnungen von Probenbehältnissen für Messanordnungen zur Bestimmung der im evaneszenten Feld eines planaren Wellenleiters angeregten Lumineszenz vorgeschlagen, bei denen die zur Einkopplung des Anregungslichts dienenden Gitter jeweils vom Material bedeckt sind, aus denen die Seitenwände der Probenbehältnisse geformt sind. Zwar kann damit jegliche Veränderung der Einkoppelbedingungen verhindert werden, jedoch werden damit sehr hohe Anforderungen an die Transparenz, Fluoreszenzfreiheit und möglichst niedrige Brechzahl des Wandmaterials gestellt, die in Kombination nur schwer gleichzeitig zu erfüllen sind.

Nachteilig für alle im bekannten Stand der Technik beschriebenen Vorrichtungen ist, dass diese entweder keinen Austausch der Proben- und / oder Reagentienflüssigkeiten

erlauben oder hierfür relativ komplexe Anordnungen erfordern, nämlich jeweils die Verbindung mit fluidisch abdichtenden Anschlüssen und Schlauchverbindungen zur Zu- und Abfuhr flüssiger Proben und Reagentien, was insbesondere den automatischen Betrieb und Austausch von Kombinationen von als Sensorplattformen dienenden Grundplatten und darauf aufgesetzten Körpern zur Erzeugung von Flusszellen im jeweiligen Einmalgebrauchsverfahren deutlich erschwert bzw. technisch aufwendige Lösungen erfordert.

Es besteht daher ein Bedarf nach einer einfachen Anordnung von Flusszellen, insbesondere in Form ein- oder zweidimensionaler Arrays, bei denen die Zufuhr von Probenlösungen und Reagentien und die Abfuhr austretender Proben- oder Reagentienflüssigkeiten deutlich vereinfacht ist, wobei jedoch die qualitativen Messgenauigkeiten nicht negativ beeinflusst werden.

Es wurde nun überraschend gefunden, dass durch die erfindungsgemässe Ausgestaltung von Probenbehältnissen, welche jeweils ein Reservoir zur Aufnahme von aus den Probenbehältnissen austretenden Flüssigkeiten, beispielsweise in Form einer als Reservoir dienenden Vertiefung in einer Aussenwand, aufweisen, eine Vielzahl von Probenbehältnissen auf einer kleinen Grundfläche angeordnet werden können, ohne dass ein komplexes System von peripheren Zu- und Ableitungen für eine automatische Zu- und Abfuhr von Proben und Reagentien erforderlich wird. Zugleich können die Aufnahmevolumina der einzelnen Probenbehältnisse selbst dann niedrig gehalten werden, wenn zur Erzeugung eines ausreichenden Mess-Signals relativ grosse Grundflächen der Probenbehältnisse auf einer Grundplatte erforderlich sind, da die Probenbehältnisse bis auf die Ein- und Austrittsöffnungen für Proben- oder Reagentienzu- und abfuhr geschlossen sind und die Höhe eines Probenbehältnisses als der Abstand zwischen einer Grundplatte und der gegenüberliegenden Begrenzung einer Ausnehmung eines mit der Grundplatte zusammengebrachten Körpers sehr gering, d. h. sogar weniger als 100 μm sein kann.

Mit dieser Anordnung können auch sehr kleine Probenvolumina sehr genau definiert und konstant gehalten werden. Die in der erfindungsgemässen Anordnung erzeugten Flusszellen können aufgrund der möglichen kleinen Volumina sehr effizient mittels Verdrängungsreinigung gewaschen werden. Sofern, wie in einigen der nachfolgend aufgeführten Ausführungsformen der erfindungsgemässen Anordnung beschrieben, biologische oder biochemische oder synthetische Erkennungselemente zum Nachweis eines Analyten auf der Grundplatte immobilisiert sind, ergibt sich als ein weiterer Vorteil, dass der Endpunkt einer diffusionskontrollierten Analytbindung schnell erreicht wird, aufgrund der nur kurzen Diffusionswege an die Nachweisoberfläche. Weiterhin vorteilhaft ist, dass durch die Analytbindung erzeugtes Signal vom Gesamtvolumen einer zugegebenen Probe im wesentlichen unabhängig ist, sofern zumindest die Flusszelle als Bestandteil der erfindungsgemässen Anordnung vollständig gefüllt ist. Indem die Flusszellen bis auf Zu- und Abläufe geschlossen sind, kann eine Verdunstung von Flüssigkeiten weitgehend verhindert werden, was den Betrieb der Anordnung auch bei gegenüber Raumtemperatur deutlich erhöhten Temperaturen ermöglicht. Gesamthaft gesehen beinhaltet die vorliegende Erfindung damit erhebliche Vorteile gegenüber dem bekannten Stand der Technik.

Gegenstand der Erfindung ist eine Anordnung von ein oder mehr Probenbehältnissen, umfassend eine Grundplatte und einen damit derart zusammengebrachten Körper, dass zwischen der Grundplatte und besagtem Körper eine oder mehrere räumliche Aussparungen zur Erzeugung einer oder mehrerer gegeneinander fluidisch abgedichteter Flusszellen mit jeweils mindestens einem Zulauf und mindestens einem Ablauf erzeugt werden, gekennzeichnet dadurch, dass mindestens ein Ablauf jeder Flusszelle in ein mit dieser Flusszelle fluidisch verbundenes Reservoir führt, welches aus der Flusszelle austretende Flüssigkeit aufnimmt. Dabei kann jedes Reservoir einer oder auch mehreren Flusszellen zugeordnet sein.

Die erfindungsgemässe Anordnung ermöglicht es, eine Vielzahl unterschiedlicher Proben- und / oder Reagensflüssigkeiten lokal adressiert verschiedenen Probenbehältnissen gleichzeitig zuzuführen, ohne gegebenenfalls vorangehend

zugeführte Flüssigkeiten entfernen zu müssen. Dieses erfordert keine festen Schlauchverbindungen und kann beispielsweise über die Spritze eines Dispensers erfolgen, mit der jeweils der Zulauf einer Flusszelle der erfindungsgemässen Anordnung adressiert werden kann. Dadurch, dass Reservoirs zur Aufnahme aus den Flusszellen austretender Flüssigkeiten in der Anordnung integriert sind, entfallen auch anderenfalls notwendige Ablaufschläuche und deren Anschlüsse. Damit kann eine Vielzahl von Flusszellen zur Untersuchung unterschiedlicher Proben auf kleinster Grundfläche zusammengefasst werden.

Insbesondere Gegenstand der Erfindung ist daher eine Anordnung von Probenbehältnissen in einem ein- oder zweidimensionalen Array, umfassend eine Grundplatte und einen damit derart zusammengebrachten Körper, dass zwischen der Grundplatte und besagtem Körper ein Array von räumlichen Aussparungen zur Erzeugung eines Arrays von gegeneinander fluidisch abgedichteten Flusszellen mit jeweils mindestens einem Zulauf und mindestens einem Ablauf erzeugt wird, gekennzeichnet dadurch, dass mindestens ein Ablauf jeder Flusszelle in ein mit dieser Flusszelle fluidisch verbundenes Reservoir führt, welches aus der Flusszelle austretende Flüssigkeit aufnimmt.

Vorteilhafterweise ist dabei jeweils das Reservoir zur Aufnahme aus der Flusszelle austretender Flüssigkeit als eine Vertiefung in der Aussenwand des mit der Grundplatte zusammengebrachten Körpers ausgebildet.

Für die gleichzeitige Proben- oder Reagentienzugabe zu einer Vielzahl von Probenbehältnissen können Multikanalpipettoren für manuelle oder automatische Reagentienapplikation verwendet werden, bei denen die individuellen Pipetten in ein- oder zweidimensionalen Arrays angeordnet sind, sofern die erfindungsgemässe Anordnung von Probenbehältnissen die Zuläufe in dem entsprechenden Raster aufweist. Bevorzugt entspricht daher das Raster (Aufeinanderfolge in Zeilen und Spalten) der Anordnung dem Raster der Wells von Standardmikrotiterplatten. Als industrieller Standard ist dabei eine Anordnung von 8 x 12 Wells mit einem (Zentrum-zu-Zentrum)

Abstand von ca. 9 mm etabliert. Hiermit kompatibel sind kleinere Arrays mit beispielsweise 3, 6, 12, 24 und 48 Wells in gleichem Abstand. Es können auch mehrere erfindungsgemässe Anordnungen von Probenbehältnissen mit solchen kleineren Arrays von Flusszellen derart zusammengefügt werden, dass die einzelnen Zuläufe besagter Flusszellen in einem ganzzahligen Vielfachen des Abstands von ca. 9 mm angeordnet sind.

Seit einiger Zeit werden auch Platten mit 384 und 1536 Wells, als ganzzahligem Vielfachen von 96 Wells auf gleicher Grundfläche mit entsprechend reduziertem Wellabstand, verwendet, welche ebenfalls als Standardmikrotiterplatten bezeichnet werden sollen. Durch die Anpassung des Rasters der Probenbehältnisse der erfindungsgemässen Anordnung, mit den Zu- und Abläufen jeder Flusszelle, an diese Standards können eine Vielzahl kommerziell eingeführter und erhältlicher Labor-Pipettoren und -Roboter für die Probenzugabe verwendet werden.

Es wird bevorzugt, dass die äusseren Grundabmessungen der erfindungsgemässen Anordnung den Grundabmessungen dieser Standard-Mikrotiterplatten entsprechen.

Während bei den kommerziell erhältlichen Mikrotiterplatten die Probenzugabe in der Mitte der offenen Probenbehältnisse erfolgt, ist es aus physikalischen Gründen für die erfindungsgemässe Anordnung vorteilhafter, wenn die Zu- oder Abläufe und zugehörigen Einlass- und Auslassöffnungen am Rande der zugehörigen Flusszellen, beispielsweise an den gegenüberliegenden Randpunkten, vorzugsweise jedoch an den zueinander diagonalen Randpunkten, angeordnet sind, wie dieses beispielhaft in den Ausführungsbeispielen gezeigt ist. Daher ist vorzugsweise die Position des gesamten Arrays, von beispielsweise 8 x 12 Zellen im Falle einer Anordnung von 96 Flusszellen, auf der Grundfläche leicht versetzt im Vergleich zur Position der Zellen einer klassischen Mikrotiterplatte, so dass die Addressierung der Zuläufe und / oder Reservoirs mit den standardmässigen Laborrobotern oder-pipettoren ermöglicht wird, ohne deren Umprogrammierung zu erfordern. Dieses erfordert einen Versatz von jeweils 4.5 mm zu beiden Grundkantenseiten im Falle des 96-er Rasters, und entsprechend von 2.25 mm

bzw. 1.125 mm im Falle des 384-er Rasters bzw. des 1536-er Rasters. Aus technischen Gründen (verfügbare Aussenwandstärke der Anordnung) wird ein Versatz von 2.25 mm bevorzugt, so dass die erfindungsgemässe Anordnung mit für den 384-er Standard ausgelegten Robotern ohne eine Änderung von deren Programmierung adressiert werden kann.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Anordnung von beispielsweise 2 bis 8 Probenbehältnissen, mit den vorgängig genannten Eigenschaften, in einer Spalte oder beispielsweise 2 bis 12 Probenbehältnissen in einer Zeile, welche ihrerseits mit einem Träger ("Metaträger") mit den Abmessungen von Standardmikrotiterplatten derart zusammengefügt werden, dass das Raster (Aufeinanderfolge in Zeilen oder Spalten) der Zuläufe der Flusszellen dem Raster der Wells einer Standardmikrotiterplatte entspricht.

Das Zusammenfügen der Anordnung der Probenbehältnisse mit dem Metaträger kann beispielsweise durch Kleben oder durch genaue Anpassung ohne Kleben erfolgen, wenn er für den einmaligen Gebrauch vorgesehen ist, oder beispielsweise durch Einklinken oder Einschieben in eine geeignet ausgebildete Halterung, wenn er für mehrfachen Gebrauch vorgesehen ist. Das Material des Metaträgers kann, beispielsweise, ausgewählt sein aus der Gruppe, die von form-, spritz- oder fräsbaren Kunststoffen, Metallen, Silikaten, wie zum Beispiel Glas, Quarz oder Keramiken gebildet wird

Es können auch mehrere solche Spalten oder Zeilen von Probenbehältnissen mit einem einzigen derartigen Metaträger zusammengefügt werden, dass das Raster (Aufeinanderfolge in Zeilen oder Spalten) der Zuläufe der Flusszellen dem Raster der Wells einer Standardmikrotiterplatte, d. h. einem ganzzahligen Vielfachen von 9 mm (entsprechend 96-Well-Platte) oder von 4.5 mm (entsprechend 384-Well-Platte, siehe oben) oder von 2.25 mm (entsprechend 1536-Well-Platte, siehe oben) entspricht.

Die erfindungsgemässe Anordnung von Probenbehältnissen kann jedoch selbstverständlich auch in einem anderen Raster ausgebildet sein. Aus den Flusszellen

austretende Flüssigkeit, beispielsweise nach sequentieller Zugabe verschiedener Reagentien, kann in dem mit dieser Flusszelle fluidisch verbundenen Reservoir aufgefangen oder durch Absaugen an dem Ort des Zulaufs oder des Reservoirs auch wieder entfernt werden.

Für die Erzeugung der räumlichen Aussparungen zwischen der Grundplatte und dem damit zusammengebrachten Körper gibt es dabei verschiedene technische Möglichkeiten. In einer möglichen Anordnung sind auf der Grundplatte räumliche Strukturen im Raster des Arrays der zu erzeugenden Flusszellen ausgebildet. Diese Strukturen auf der Grundplatte können beispielsweise die Wände oder Teile der Wände, wie beispielsweise Sockel, zwischen den neben- und hintereinander angeordneten Flusszellen bilden, welche durch Zusammenbringen der Grundplatte mit einem entsprechend geformten Körper erzeugt werden. Um das Array von Flusszellen zu erzeugen, ist es auch möglich, dass zur Erzeugung der räumlichen Aussparungen zwischen der Grundplatte und dem damit zusammengebrachten Körper Ausnehmungen in der Grundplatte ausgebildet sind.

Eine weitere Ausführungsform besteht darin, dass zur Erzeugung der Aussparungen zwischen der Grundplatte und dem damit zusammengebrachten Körper Ausnehmungen in besagtem Körper ausgebildet sind. Für diese Ausführungsform wird bevorzugt, dass die Grundplatte im wesentlichen planar ist.

Der mit der Grundplatte zusammenzubringende Körper zur Erzeugung des Arrays von Flusszellen kann aus einem einzigen Werkstück bestehen. Eine andere Ausführungsform besteht darin, dass der mit der Grundplatte zusammengebrachte Körper aus mehreren Teilen zusammengesetzt ist, wobei die zusammengefügte Bestandteile besagten Körpers vorzugsweise eine irreversibel zusammengefügte Einheit bilden.

Es wird bevorzugt, dass der mit der Grundplatte zusammengebrachte Körper hilfsweise Vorkehrungen umfasst, welche das Zusammenfügen besagten Körpers und der Grundplatte erleichtern.

Die Anordnung umfasst vorzugsweise eine Vielzahl, d. h. 2 – 2000 Flusszellen, bevorzugt 2 – 400, besonders bevorzugt 2 – 100 Flusszellen.

Bevorzugt wird, dass das Raster (Aufeinanderfolge in Zeilen und / oder Spalten) der Zuläufe der Flusszellen dem Raster der Wells einer Standardmikrotiterplatte entspricht.

Eine weitere Ausführungsform der Anordnung ist dadurch gekennzeichnet, dass sie durch einen zusätzlichen Abschluss, beispielsweise eine Folie, Membran oder eine Deckplatte, abgeschlossen wird.

Durch Variation der Grundflächen und der Tiefe der Ausnehmungen kann die Aufnahmefähigkeit der Flusszellen in einem weiten Bereich variiert werden, so dass das Innenvolumen jeder Flusszelle typischerweise $0.1 \mu\text{l}$ – $1000 \mu\text{l}$, bevorzugt $1 \mu\text{l}$ – $20 \mu\text{l}$ beträgt. Dabei können die Innenvolumina verschiedener Flusszellen einer Anordnung gleich oder unterschiedlich sein.

Wenn sequentiell unterschiedliche Proben- oder Reagensflüssigkeiten in eine Flusszelle gefüllt werden, wird typischerweise ein Vielfaches des Zellvolumens an Flüssigkeit eingesetzt, um die vorangehend zugegebene Flüssigkeit und darin enthaltene Bestandteile möglichst vollständig zu verdrängen. Daher wird bevorzugt, dass das Aufnahmevolumen des mit der fluidisch verbundenen Reservoirs grösser, vorzugsweise mindestens 5-mal grösser als das Innenvolumen der Flusszelle ist.

Es wird bevorzugt, dass die Tiefe der Ausnehmungen zwischen der Grundplatte und dem damit zusammengefügteten Körper $1 - 1000 \mu\text{m}$, besonders bevorzugt $20 - 200 \mu\text{m}$ beträgt. Die Grösse der Ausnehmungen eines Arrays kann einheitlich oder unterschiedlich sein und die Grundflächen können beliebige, vorzugsweise rechteck- oder polygonförmige oder auch andere Geometrie haben. Ebenso können die lateralen Abmessungen der Grundflächen in einem weiten Bereich variiert werden, wobei typischerweise die Grundflächen der Ausnehmungen zwischen der Grundplatte und dem damit zusammengefügteten Körpers jeweils $0.1 \text{ mm}^2 - 200 \text{ mm}^2$, bevorzugt $1 \text{ mm}^2 - 100$

mm² betragen. Es wird bevorzugt, dass die Ecken der Grundflächen abgerundet sind. Abgerundete Ecken wirken sich günstig auf das Strömungsprofil aus und erleichtern die Entfernung eventuell gebildeter Gasblasen aus den Flusszellen bzw. verhindern deren Entstehen.

Die Materialien für die Grundplatte, den damit zusammengebrachten Körper und einer gegebenenfalls verwendeten zusätzlichen Deckplatte müssen den Anforderungen für den jeweils geplanten Einsatz der Anordnung genügen. In Abhängigkeit von der spezifischen Applikation betreffen diese Anforderungen chemische und physikalische Beständigkeit, zum Beispiel gegen saure oder basische Medien, Salze, Alkohole oder Detergentien als Bestandteile von wässrigen Lösungen, oder Formamid, Temperaturbeständigkeit (zum Beispiel zwischen -30°C und 100°C), möglichst ähnliche thermische Ausdehnungskoeffizienten von Grundplatte und damit zusammengebrachtem Körper, optische Eigenschaften (z. B. Fluoreszenzfreiheit, Reflexionsvermögen), mechanische Bearbeitbarkeit etc. Es wird bevorzugt, dass das Material des mit der Grundplatte zusammengebrachten Körpers ausgewählt ist aus der Gruppe, die von form-, spritz- oder fräsbaren Kunststoffen, Metallen, Silikaten, wie zum Beispiel Glas, Quarz oder Keramiken gebildet wird. Ebenso kann das Material der zusätzlichen durchgehenden Deckplatte ausgewählt sein aus der Gruppe, die von form-, spritz- oder fräsbaren Kunststoffen, Metallen, Silikaten, wie zum Beispiel Glas, Quarz oder Keramiken gebildet wird. Auch bezüglich der Grundplatte wird bevorzugt, dass das Material der Grundplatte Materialien umfasst aus der Gruppe, die von form-, spritz- oder fräsbaren Kunststoffen, Metallen, Silikaten, wie zum Beispiel Glas, Quarz oder Keramiken gebildet wird. Dabei können die genannten Komponenten (Grundplatte, damit zusammengefügt Körper, Deckplatte) jeweils aus einem einheitlichen Material bestehen als auch eine Mischung oder schichtweise oder laterale Zusammenfügung verschiedener Materialien umfassen, wobei die Materialien sich gegenseitig ersetzen können.

Eine bevorzugte Ausführungsform besteht darin, dass auf der Grundplatte biologische oder biochemische oder synthetische Erkennungselemente zum Nachweis eines oder mehrerer Analyten immobilisiert sind.

Die einfachste Form der Immobilisierung besteht in physikalischer Adsorption, beispielsweise infolge hydrophober Wechselwirkungen zwischen den Erkennungselementen und der Grundplatte. Diese Wechselwirkungen können jedoch durch die Zusammensetzung des Mediums und dessen physikalisch-chemische Eigenschaften, wie beispielsweise Polarität und Ionenstärke, in ihrem Ausmass stark verändert werden. Insbesondere im Falle sequentieller Zugabe verschiedener Reagentien in einem mehrstufigen Assay ist das Haftvermögen der Erkennungselemente nach rein adsorptiver Immobilisierung auf der Oberfläche oft unzureichend. In einer Weiterentwicklung der Anordnung wird das Haftvermögen dadurch verbessert, dass zur Immobilisierung biologischer oder biochemischer oder synthetischer Erkennungselemente auf der Grundplatte eine Haftvermittlungsschicht (f) (gemäss Figur IV) aufgebracht ist. Es wird bevorzugt, dass die Haftvermittlungsschicht (f) eine Stärke von weniger als 200 nm, vorzugsweise von weniger als 20 nm, hat. Für die Herstellung der Haftvermittlungsschicht eignen sich eine Vielzahl von Materialien. Ohne jegliche Einschränkung wird bevorzugt, dass die Haftvermittlungsschicht (f) sich aus chemischen Verbindungen aus den Gruppen der Silane, Epoxide, "selbstorganisierten funktionalisierten Monoschichten", funktionalisierten Polymeren und Polymergelen zusammensetzt.

Im Falle der gleichzeitigen Bestimmung unterschiedlicher Analyten, vorzugsweise durch Bindung an verschiedene selektive Erkennungselemente, ist es von Vorteil, wenn diese Bindungsereignisse durch Detektion räumlich getrennt aufgelöster Signale erfolgen kann. Eine Weiterentwicklung der erfindungsgemässen Anordnung ist dadurch gekennzeichnet, dass biologische oder biochemische oder synthetische Erkennungselemente in räumlich getrennten Messbereichen (d) immobilisiert sind. Diese räumlich getrennten Messbereiche (d) können durch räumlich selektive Aufbringung von biologischen oder biochemischen oder synthetischen Erkennungselementen auf besagter Grundplatte erzeugt werden. Für die Aufbringung eignen sich eine Vielzahl bekannter Verfahren. Ohne Beschränkung der Allgemeinheit wird bevorzugt, dass zur Aufbringung der biologischen oder biochemischen oder synthetischen Erkennungselemente auf der

Grundplatte eines oder mehrere Verfahren verwendet werden aus der Gruppe von Verfahren, die von "Ink jet spotting", mechanischem Spotting mittels Stift, Feder oder Kapillare, "micro contact printing", fluidische Kontaktierung der Messbereiche mit den biologischen oder biochemischen oder synthetischen Erkennungselementen durch deren Zufuhr in parallelen oder gekreuzten Mikrokanälen, unter Einwirkung von Druckunterschieden oder elektrischen oder elektromagnetischen Potentialen" gebildet werden.

Als besagte biologische oder biochemische oder synthetische Erkennungselemente können Komponenten aus der Gruppe aufgebracht werden, die von Nukleinsäuren (DNA, RNA) oder Nukleinsäure-Analogen (z.B. PNA), Antikörpern, Aptameren, membrangebundenen und isolierten Rezeptoren, deren Liganden, Antigene für Antikörper, durch chemische Synthese erzeugte Kavitäten zur Aufnahme molekularer Imprints, "Histidin-Tag-Komponenten" gebildet wird. Es ist auch vorgesehen, dass als biologische oder biochemische oder synthetische Erkennungselemente ganze Zellen oder Zellfragmente aufgebracht werden.

Die erfindungsgemässe Anordnung ist für eine Vielzahl von Anwendungen vorgesehen, bei denen nicht nur ein einzelner, sondern zwei oder mehr Analyten in einer Probe bestimmt werden sollen. Daher wird bevorzugt, dass auf der Grundplatte in den Bereichen der Aussparungen zwischen der Grundplatte und dem damit zusammengebrachten Körper Arrays von jeweils 2 oder mehr räumlich getrennten Messbereichen (d) angeordnet sind, in denen gleiche oder unterschiedliche biologische oder biochemische oder synthetische Erkennungselemente immobilisiert sind.

Die immobilisierten Erkennungselemente sind im allgemeinen so ausgewählt, dass sie mit möglichst hoher Spezifiziät den nachzuweisenden Analyten erkennen und binden. Im allgemeinen ist jedoch zu erwarten, dass auch eine unspezifische Anlagerung von Analytmolekülen an die Oberfläche der Grundplatte stattfindet, insbesondere wenn zwischen den in den Messbereichen immobilisierten Erkennungselemente noch Freistellen vorhanden sind. Es wird daher bevorzugt, dass zwischen den räumlich getrennten

Messbereichen (d) gegenüber dem Analyten “chemisch neutrale” Verbindungen zur Verminderung unspezifischer Bindung oder Adsorption aufgebracht sind. Als “chemisch neutrale Verbindungen” werden dabei solche Stoffe verstanden, welche keine Erkennung und Bindung des Analyten aufweisen, so dass keine oder nur eine minimale unspezifische Bindung auftritt. Die Auswahl dieser Stoffe ist abhängig von den Eigenschaften des Analyten. Ohne jegliche Einschränkung wird bevorzugt, dass die besagten “chemisch neutralen” Verbindungen aus den Gruppen ausgewählt sind, die zum Beispiel von Albuminen, insbesondere Rinderserum- oder Humanserum-Albumin, Heringssperma oder auch Polyethylenglycolen gebildet werden.

Die erfindungsgemässe Anordnung kann eingesetzt werden bei der Bestimmung einer Vielzahl unterschiedlicher Nachweisgrössen, wobei die jeweilige Ausgestaltung insbesondere der Grundplatte abhängig ist von der zu verwendenden Messmethode. Ein Gegenstand der Erfindung ist eine Anordnung, die dadurch gekennzeichnet ist, dass die Grundplatte mit den darauf immobilisierten biologischen oder biochemischen oder synthetischen Erkennungselementen ausgelegt ist zur Bestimmung der Änderung von optischen, elektrischen, elektrochemischen oder thermischen Nachweisgrössen oder zum Nachweis einer radioaktiven Strahlung. Bevorzugt wird, dass die Grundplatte mit den darauf immobilisierten biologischen oder biochemischen oder synthetischen Erkennungselementen ausgelegt ist zur Bestimmung der Änderung von optischen Nachweisgrössen und mindestens in einem Wellenlängenbereich im sichtbaren oder nahen infraroten Spektrum transparent ist. Besonders bevorzugt wird, dass die Grundplatte ein Trägersubstrat aus Glas oder einem thermoplastischen oder einem spritzbaren Kunststoff umfasst, welches mindestens in einem Wellenlängenbereich im sichtbaren oder nahen infraroten Spektrum transparent ist.

Unter den optischen Nachweismethoden zeichnen sich solche Verfahren, bei denen der Analytnachweis im evaneszenten Feld eines Wellenleiters stattfindet, durch verbesserte Empfindlichkeit und Beschränkung des Nachweisvolumens auf die vom evaneszenten Feld erfasste, oberflächennahe Schicht des Wellenleiters aus. Daher wird bevorzugt, dass die Grundplatte einen durchgehenden oder in einzelne Bereiche aufgeteilten optischen

Wellenleiter umfasst. Besonders bevorzugt wird dabei eine solche Anordnung, die dadurch gekennzeichnet ist, dass der optische Wellenleiter ein optischer Schichtwellenleiter mit einer, den Aussparungen zugewandten ersten optisch transparenten Schicht (a) auf einer zweiten optisch transparenten Schicht (b) mit niedrigerem Brechungsindex als Schicht (a) (gemäss Figur IV) ist. Unter dem Begriff "optische Transparenz" wird dabei und nachfolgend Transparenz bei einer oder mehrerer Anregungswellenlängen im sichtbaren oder nahen infraroten Spektrum verstanden.

Die optisch transparente Schicht (b) sollte absorptions- und fluoreszenzarm, im Idealfall absorptions- und fluoreszenzfrei sein. Ausserdem sollte die Oberflächenrauigkeit niedrig sein, da sich die Oberflächenrauigkeit der Schicht (b) bei Abscheidung einer weiteren Schicht (a) mit höherem Brechungsindex, welche als wellenleitende Schicht vorgesehen ist, in Abhängigkeit vom Abscheidungsprozess in mehr oder minder starkem Masse auf die Oberflächenrauigkeit der Schicht (a) auswirkt. Eine erhöhte Oberflächenrauigkeit an den Grenzschichten der Schicht (a) führt zu erhöhten Streuverlusten des geführten Lichts, was jedoch unerwünscht ist. Diese Anforderungen werden durch eine Reihe von Materialien erfüllt. Es wird bevorzugt, dass das Material der zweiten optisch transparenten Schicht (b) aus Silikaten, z. B. Glas oder Quarz, oder einem transparenten thermoplastischen oder spritzbaren Kunststoff, bevorzugt aus der Gruppe, die von Polycarbonat, Polyimid, Polymethylmethacrylat oder Polystyrol gebildet wird, besteht.

Bei einer gegebenen Schichtdicke der optisch transparenten Schicht (a) ist die Empfindlichkeit einer erfindungsgemässen Anordnung um so grösser, je höher der Unterschied des Brechungsindex der Schicht (a) zu den Brechungsindices der umgehenden Medien ist, d.h. je höher der Brechungsindex der Schicht (a) ist. Es wird bevorzugt, dass der Brechungsindex der ersten optisch transparenten Schicht (a) grösser als 1.8 ist.

Eine weitere wichtige Anforderung an die Eigenschaften der Schicht (a) besteht darin, dass die Ausbreitungsverluste darin geführten Lichts möglichst niedrig sind. Es wird

bevorzugt, dass die erste optisch transparente Schicht (a) aus TiO_2 , ZnO , Nb_2O_5 , Ta_2O_5 , HfO_2 , oder ZrO_2 , bevorzugt aus TiO_2 , Ta_2O_5 oder Nb_2O_5 besteht. Es können auch Kombinationen mehrerer derartiger Materialien verwendet werden.

Bei gegebenem Material der Schicht (a) und gegebenem Brechungsindex ist die Empfindlichkeit bis zu einem unteren Grenzwert der Schichtdicke umso grösser, je geringer die Schichtdicke ist. Der untere Grenzwert wird bestimmt durch den Abbruch der Lichtleitung bei Unterschreiten eines von der Wellenlänge des zu führenden Lichts abhängigen Wert sowie einem zu beobachtenden Anstieg der Ausbreitungsverluste bei sehr dünnen Schichten mit weiterer Schichtdickenabnahme. Es wird bevorzugt, dass die Dicke der ersten optisch transparenten Schicht (a) 40 bis 300 nm, bevorzugt 100 bis 200 nm beträgt.

Sofern eine Eigenfluoreszenz der Schicht (b) nicht auszuschliessen ist, insbesondere wenn diese aus einem Kunststoff wie beispielsweise Polycarbonat besteht, oder auch um den Einfluss der Oberflächenrauigkeit der Schicht (b) auf die Lichtleitung in der Schicht (a) zu vermindern, kann es von Vorteil sein, wenn zwischen den Schichten (a) und (b) eine Zwischenschicht aufgebracht ist. Daher besteht eine weitere Ausführungsform der erfindungsgemässen Anordnung darin, dass sich zwischen den optisch transparenten Schichten (a) und (b) und in Kontakt mit Schicht (a) eine weitere optisch transparente Schicht (b') (gemäss Figur IV) mit niedrigerem Brechungsindex als dem der Schicht (a) und einer Stärke von 5 nm - 10000 nm, vorzugsweise von 10 nm - 1000 nm, befindet.

Für die Einkopplung von Anregungslicht in einen optischen Wellenleiter sind eine Vielzahl von Methoden bekannt. Im Falle einer relativ dicken wellenleitenden Schicht bis hin zu einem selbsttragenden Wellenleiter ist es möglich, das Licht unter Verwendung von Linsen geeigneter numerischer Apertur so in eine Stirnfläche des Wellenleiters zu fokussieren, dass es über innere Totalreflexion geleitet wird. Im Falle von Wellenleitern mit grösserer Stirnbreite als Wellenleiterschichtdicke werden dafür bevorzugt Zylinderlinsen verwendet. Dabei können die Linsen sowohl räumlich entfernt vom Wellenleiter angeordnet als auch direkt mit diesem verbunden sein. Im Falle geringerer

Wellenleiterschichtdicken ist diese Form der Stirnflächenkopplung weniger geeignet. Besser eingesetzt werden kann dann die Kopplung über Prismen, die bevorzugt zwischenraumfrei an den Wellenleiter angefügt oder über eine brechungsindexanpassende Flüssigkeit mit dem Wellenleiter verbunden sind. Es ist auch möglich, das Anregungslicht über eine optische Faser an den optischen Wellenleiter der erfindungsgemässen Anordnung heranzuführen oder das in einen anderen Wellenleiter eingekoppelte Licht in den Wellenleiter überzukoppeln, indem beide Wellenleiter einander so nahe gebracht werden, dass ihre evaneszenten Felder überlappen und damit eine Energieübertragung stattfinden kann. Bestandteil der erfindungsgemässen Anordnung ist daher, dass die Einkopplung von Anregungslicht in die optisch transparente Schicht (a) zu den Messbereichen (d) über ein oder mehrere optische Einkoppelemente aus der Gruppe erfolgt, die von Prismenkopplern, evaneszenten Kopplern mit zusammengebrachten optischen Wellenleitern mit überlappenden evaneszenten Feldern, Stirnflächenkopplern mit vor einer Stirnseite der wellenleitenden Schicht angeordneten fokussierenden Linsen, vorzugsweise Zylinderlinsen, und Gitterkopplern gebildet wird.

Bevorzugt wird, dass die Einkopplung des Anregungslichts zu den Messbereichen (d) mithilfe von einer oder mehreren Gitterstrukturen (c) (gemäss Figur IV) erfolgt, die in der optisch transparenten Schicht (a) ausgeprägt sind.

Weiterer Bestandteil der Erfindung ist, dass Auskopplung von in der optisch transparenten Schicht (a) geführtem Licht mithilfe von Gitterstrukturen (c') (gemäss Figur IV) erfolgt, die in der optisch transparenten Schicht (a) ausgeprägt sind.

Es ist dabei möglich, dass in der optisch transparenten Schicht (a) ausgeprägte Gitterstrukturen (c) und (c') gleiche oder unterschiedliche Periode haben und parallel oder nicht parallel zueinander ausgerichtet sind.

Die Anordnung kann so gestaltet werden, dass die Gitterstrukturen (c) und (c') wechselseitig als Ein- und / oder Auskoppelgitter verwendet werden können.

Es wird bevorzugt, dass die Gitterstrukturen (c) und gegebenenfalls zusätzlich vorhandene Gitterstrukturen (c') eine Periode von 200 nm – 1000 nm aufweisen und die Modulationstiefe der Gitter 3 bis 100 nm, bevorzugt 10 bis 30 nm beträgt.

Dabei wird bevorzugt, dass das Verhältnis von Modulationstiefe zur Dicke der ersten optisch transparenten Schicht (a) gleich oder kleiner als 0,2 ist.

Die Gitterstruktur kann in verschiedener Form gestaltet sein. Es wird bevorzugt, dass die Gitterstruktur (c) ein Reliefgitter mit beliebigem Profil, beispielsweise mit Rechteck-, Dreieck- oder halbkreisförmigem Profil, oder ein Phasen- oder Volumengitter mit einer periodischen Modulation des Brechungsindex in der im wesentlichen planaren optisch transparenten Schicht (a) ist.

Eine Weiterentwicklung der Anordnung ist dadurch gekennzeichnet, dass zwischen der optisch transparenten Schicht (a) und den immobilisierten biologischen oder biochemischen oder synthetischen Erkennungselementen eine dünne Metallschicht, vorzugsweise aus Gold oder Silber, gegebenenfalls auf einer zusätzlichen dielektrischen Schicht mit niedrigerem Brechungsindex als der Schicht (a), beispielsweise aus Siliciumdioxid oder Magnesiumfluorid, aufgebracht ist, wobei die Dicke der Metallschicht und der eventuellen weiteren Zwischenschicht so ausgewählt ist, dass ein Oberflächenplasmon bei der Anregungswellenlänge und / oder der Lumineszenzwellenlänge angeregt werden kann.

In einer Ausführungsform der Anordnung wird bevorzugt, dass die Gitterstruktur (c) ein diffraktives Gitter mit einer einheitlichen Periode ist.

Für bestimmte Anwendungen, beispielsweise um gleichzeitig Anregungslicht unterschiedlicher Wellenlänge einzukoppeln, kann es jedoch von Vorteil sein, wenn die Gitterstruktur (c) ein multidiffraktives Gitter ist.

In der Regel wird bevorzugt, dass sich die Gitterstrukturen (c) und gegebenenfalls zusätzlich vorhandenen Gitterstrukturen (c') innerhalb des Bereichs der Probenbehältnisse befinden.

Sofern beispielsweise jedoch äusserst kleine Probenvolumina auf einer sehr kleinen Grundfläche eingesetzt werden sollen, kann es von Vorteil sein, wenn sich die Gitterstrukturen (c) und gegebenenfalls zusätzlich vorhandenen Gitterstrukturen (c') ausserhalb des Bereichs der Probenbehältnisse befinden.

Für Anwendungen, in denen eine möglichst grosse Anzahl von Messbereichen in einem Probenbehältnis vorgesehen ist und zugleich eine Ausbreitung des Anregungslichts in benachbarte Probenbehältnisse, in Ausbreitungsrichtung des geführten Anregungslichts, durch dessen kontrollierte Auskopplung verhindert werden soll, wird bevorzugt, dass sich die Gitterstrukturen (c) innerhalb des Bereichs der Probenbehältnisse und zusätzlich vorhandene Gitterstrukturen (c') jeweils ausserhalb der Probenbehältnisse, in denen jeweils die Einkopplung des Anregungslichts erfolgt, befinden.

Insbesondere können, bei sequentieller Durchführung von Messungen in verschiedenen Probenbehältnissen, die Gitterstrukturen so angeordnet sein, dass das Anregungslicht über eine Gitterstruktur (c) innerhalb eines Probenbehältnisses eingekoppelt wird, es dieses durchläuft und in die wellenleitende Schicht in einem in Ausbreitungsrichtung des geführten Anregungslichts benachbarten Probenbehältniss übertritt, wo es mittels einer dort vorhandenen Gitterstruktur (c') ausgekoppelt wird. Durch Verschiebung der Anordnung kann in einer nachfolgenden Messung die letztgenannte Gitterstruktur (c') ihrerseits als ein Einkopplungsgitter benutzt werden.

Es sind auch weitere Ausführungsformen der erfindungsgemässen Anordnung vorgesehen, welche dadurch gekennzeichnet sind, dass sich Gitterstrukturen (c) und gegebenenfalls zusätzlich vorhandene Gitterstrukturen (c') über den Bereich mehrerer oder alle Probenbehältnisse erstrecken.

Es können sich auch mehrere Gitterstrukturen (c) und (c') innerhalb eines einzigen Probenbehältnisses für sequentielle Messungen innerhalb eines einzelnen Probenbehältnisses befinden.

Für die meisten Anwendungen der Anordnung wird bevorzugt, dass das Material des mit der Grundplatte zusammengebrachten Körpers an der Auflageoberfläche zu der Grundplatte mindestens in der Eindringtiefe des evaneszenten Feldes sowohl für die Anregungsstrahlung als auch für eine oder mehrere gegebenenfalls angeregte Lumineszenzstrahlungen transparent ist.

Eine Weiterentwicklung besteht darin, dass das Material des mit der Grundplatte zusammengebrachten Körpers als zweilagige Schicht vorliegt, deren erste Schicht, welche mit der Oberfläche der Grundplatte in Kontakt gebracht wird, sowohl für die Anregungsstrahlung als auch für eine oder mehrere gegebenenfalls angeregte Lumineszenzstrahlungen transparent ist, während die dann anschliessende, sich im weiteren Abstand von der Grundplatte befindliche Schicht im Spektralbereich der Anregungsstrahlung und der gegebenenfalls angeregten Lumineszenzstrahlungen absorbierend wirkt.

Wenn ein optisches Übersprechen von Anregungslicht zwischen benachbarten Probenbehältnissen minimiert werden soll, ist es von Vorteil, die Wellenleitung durch Kontaktieren des Wellenleiters mit einem absorbierenden Material in den Zwischenbereichen zwischen den Probenbehältnissen zu unterbinden oder weitestgehend zu vermindern. Dieses ist insbesondere dann von Vorteil, wenn Lichtein- und auskopplung durch Gitterstrukturen (c) bzw (c') innerhalb der Probenbehältnisse erfolgen, oder wenn eine grossflächige Gitterstruktur sich über eine Vielzahl von Probenbehältnissen erstreckt und grossflächig mit Anregungslicht beleuchtet wird. Eine solche Weiterentwicklung der Anordnung ist dadurch gekennzeichnet, dass das Material der mit der Grundplatte in Kontakt stehenden Schicht im Spektralbereich der Anregungsstrahlung und der gegebenenfalls angeregten Lumineszenzstrahlungen absorbierend ist.

Es ist von Vorteil, wenn das Material der mit der Grundplatte in Kontakt stehenden Schicht auf der Sensorplattform selbsthaftend und dicht verschliessend ist. Bevorzugt wird dabei, dass das Material der mit der Grundplatte in Kontakt stehenden Schicht aus einem Polysiloxan besteht.

Mit der erfindungsgemässen Anordnung soll eine Vielzahl von Analyten gleichzeitig in einer Probe bestimmt werden können. Daher ist es von Vorteil, wenn sich in einem Probenbehältnis 5 - 5000, bevorzugt 10 - 400 Messbereiche befinden.

In einer Weiterentwicklung wird bevorzugt, dass auf der Grundplatte optisch oder mechanisch erkennbare Markierungen zur Erleichterung der Justierung in einem optischen System und / oder zur Verbindung mit dem die Ausnehmungen für die Probenbehältnisse enthaltenden Körper aufgebracht sind.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein analytisches System zur Bestimmung eines oder mehrerer Analyten, mit einer Anordnung nach einer der vorgenannten Ausführungsformen, Vorkehrungen zur lokal adressierten Zuleitung von Proben oder Reagentien zu den Probenbehältnissen besagter Anordnung sowie mindestens einem Detektor zur Erfassung einer Änderung einer Messgrösse aufgrund der Anwesenheit des einen oder der mehreren Analyten, bei welcher Messgrösse es sich vorzugsweise um eine optische, elektrische, elektrochemische oder thermische Nachweisgrösse oder das Signal einer radioaktiven Strahlung handelt.

Gegenstand der Erfindung ist ebenso ein analytisches System zur Bestimmung einer oder mehrerer Lumineszenzen, mit einer Anordnung nach einer der vorgenannten Ausführungsformen, Vorkehrungen zur lokal adressierten Zuleitung von Proben oder Reagentien zu den Probenbehältnissen besagter Anordnung, mindestens einer Anregungslichtquelle und mindestens einem Detektor zur Erfassung des von dem mindestens einem oder mehreren Messbereichen (d) auf der Sensorplattform ausgehenden Lichts.

Bevorzugt wird ein analytisches System zur Bestimmung eines oder mehrerer Analyten, mit einer Anordnung nach einer der vorgenannten Ausführungsformen, Vorkehrungen zur lokal adressierten Zuleitung von Proben oder Reagentien zu den Probenbehältnissen besagter Anordnung, mindestens einer Anregungslichtquelle und mindestens einem Detektor zur Erfassung einer Änderung von optischen Nachweisgrössen, wobei es sich vorzugsweise um eine Änderung des Brechungsindex und / oder einer oder mehrerer Lumineszenzen in der Umgebung des einen oder der mehreren Analyten handelt.

Eine mögliche Ausführungsform des analytischen Systems ist dadurch gekennzeichnet, dass die Einstrahlung des Anregungslichts zu den Messbereichen (d) in einer Aufricht- oder Transmissionsanordnung erfolgt.

Für bestimmte Anwendungen ist es von Vorteil, dass die Einstrahlung des Anregungslichts zu den Messbereichen (d) und die Erfassung des Messlichts von den Messbereichen (d) auf gegenüberliegenden Seiten der Grundplatte erfolgen.

Für eine grössere Zahl von Anwendungen wird bevorzugt, dass die Einstrahlung des Anregungslichts zu den Messbereichen (d) und die Erfassung des Messlichts von den Messbereichen (d) auf der gleichen Seite der Grundplatte erfolgen.

Eine besondere Ausführungsform ist dadurch gekennzeichnet, dass die Einstrahlung des Anregungslichts zu den Messbereichen (d) und die Erfassung des Messlichts von den Messbereichen (d) in einer konfokalen Anordnung erfolgen.

In einer Ausführungsform des analytisches System mit einer erfindungsgemässen Anordnung von Probenbehältnissen mit einem optischen Schichtwellenleiter wird bevorzugt, dass die Anregungslichtstrahlen einer Wellenlänge in einer gemeinsamen Ebene liegen, die durch den Resonanzwinkel für die Einkopplung des Anregungslichts

besagter Anregungswellenlänge in die optisch transparente Schicht (a) mit einem optischen Koppelement definiert ist.

Für die gleichzeitige Detektion von Signalen von einer Vielzahl von Messbereichen wird bevorzugt, dass zur Detektion mindestens ein ortsauflösender Detektor verwendet wird, welcher vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe, die von CCD-Kameras, CCD-Chips, Photodioden-Arrays, Avalanche-Dioden-Arrays, Multichannelplates und Vielkanal-Photomultiplier gebildet wird.

Die Erfindung umfasst analytische Systeme, die dadurch gekennzeichnet sind, dass zwischen der einen oder mehreren Anregungslichtquellen und der Grundplatte, als Bestandteil einer erfindungsgemässen Anordnung, und /oder zwischen besagter Grundplatte und dem einen oder mehreren Detektoren optische Komponenten aus der Gruppe verwendet werden, die von Linsen oder Linsensystemen zur Formgestaltung der übertragenen Lichtbündel, planaren oder gekrümmten Spiegeln zur Umlenkung und gegebenenfalls zusätzlich zur Formgestaltung von Lichtbündeln, Prismen zur Umlenkung und gegebenenfalls zur spektralen Aufteilung von Lichtbündeln, dichroischen Spiegeln zur spektral selektiven Umlenkung von Teilen von Lichtbündeln, Neutralfiltern zur Regelung der übertragenen Lichtintensität, optischen Filtern oder Monochromatoren zur spektral selektiven Übertragung von Teilen von Lichtbündeln oder polarisationsselektiven Elementen zur Auswahl diskreter Polarisationsrichtungen des Anregungs- oder Lumineszenzlichts gebildet werden.

Die Lichtanregung kann kontinuierlich erfolgen. Es wird jedoch bevorzugt, dass die Einstrahlung des Anregungslichts in Pulsen mit einer Dauer zwischen 1 fsec und 10 Minuten erfolgt.

Eine Weiterentwicklung des analytischen Systems ist dadurch gekennzeichnet, dass das Emissionslicht aus den Messbereichen zeitlich aufgelöst gemessen wird.

Es wird bevorzugt, dass zur Referenzierung des verfügbaren Anregungslichts Lichtsignale aus der Gruppe gemessen werden, die von Anregungslicht am Ort der Lichtquellen oder nach ihrer Aufweitung oder nach ihrer Unterteilung in Teilstrahlen, Streulicht bei der Anregungswellenlänge aus dem Bereich der einen oder mehreren räumlich getrennten Messbereiche, und über die Gitterstrukturen (c) oder (c') ausgekoppeltem Licht der Anregungswellenlänge gebildet werden.

Besonders bevorzugt wird, dass die Messbereiche zur Bestimmung des Emissionslichts und des Referenzsignals identisch sind.

In einer Ausführungsform des erfindungsgemässen analytischen Systems erfolgen Einstrahlung und Erfassung des Emissionslichts von allen Messbereichen simultan. Eine andere Ausführungsform ist dadurch gekennzeichnet, dass die Einstrahlung des Anregungslichts auf und Detektion des Emissionslichts von einem oder mehreren Messbereichen sequentiell für einzelne oder mehrere Probenbehältnisse erfolgt. Es ist auch möglich, dass innerhalb eines einzelnen Probenbehältnisses mehrfach sequentiell Einstrahlung des Anregungslichts und Detektion des Emissionslichts von einem oder mehreren Messbereichen erfolgen.

Bevorzugt wird dabei, dass sequentielle Anregung und Detektion unter Verwendung beweglicher optischer Komponenten erfolgt, die aus der Gruppe von Spiegeln, Umlenkprismen und dichroischen Spiegeln gebildet wird.

Insbesondere wird bevorzugt, dass sequentielle Anregung und Detektion unter Verwendung eines im wesentlichen winkel- und fokusgetreuen Scanners erfolgt.

Eine andere Ausführungsform eines analytischen Systems mit sequentieller Anregung und Detektion ist dadurch gekennzeichnet, dass die erfindungsgemässe Anordnung zwischen Schritten der sequentiellen Anregung und Detektion bewegt wird.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer Anordnung von Probenbehältnissen in einem ein- oder zweidimensionalen Array, umfassend eine Grundplatte und einen damit derart zusammengebrachten Körper, dass zwischen der Grundplatte und besagtem Körper ein Array von räumlichen Aussparungen zur Erzeugung eines Arrays von Flusszellen mit jeweils mindestens einem Zulauf und mindestens einem Ablauf erzeugt wird, gekennzeichnet dadurch, dass mindestens ein Ablauf jeder Flusszelle in ein mit dieser Flusszelle fluidisch verbundenes Reservoir führt, welches aus der Flusszelle austretende Flüssigkeit aufnehmen kann, wobei besagte Grundplatte und besagter Körper derart zusammengefügt werden, dass verschiedene besagter räumlicher Aussparungen gegeneinander fluidisch abgedichtet sind.

Eine mögliche Ausführungsform des Verfahrens besteht darin, dass die Grundplatte und der damit zusammengebrachte Körper irreversibel zusammengefügt werden. Dabei wird bevorzugt, dass die Grundplatte und der damit zusammengebrachte Körper miteinander verklebt werden.

Dabei wird ein Klebstoff bevorzugt, der zumindest bei der Anregungswellenlänge möglichst hohe Transparenz und unter den Anregungsbedingungen möglichst niedrige Fluoreszenz, im Idealfall Fluoreszenzfreiheit, aufweist. Für Anwendungen, bei denen das Anregungslicht jeweils auf ein einziges Probenbehältnis beschränkt werden soll, kann es allerdings auch vorteilhaft sein, wenn der Klebstoff bei der Anregungswellenlänge absorbierend, z. B. schwarz, aber möglichst wiederum fluoreszenzarm, im Idealfall fluoreszenzfrei, ist. Des weiteren gelten für den Klebstoff ähnliche Materialanforderungen wie für das Material des mit der Grundplatte zusammengebrachten Körpers, d. h. chemische und physikalische Beständigkeit, zum Beispiel gegen gegen saure oder basische Medien, Salze, Alkohole oder Detergentien als Bestandteile von wässrigen Lösungen, oder Formamid sowie Temperaturbeständigkeit. Selbstverständlich muss der Klebstoff gleichzeitig abgestimmt sein auf die chemischen Oberflächeneigenschaften der zusammenzufügenden Materialien. Es dürfen auch keine chemischen Reaktionen mit Analyten und / oder den immobilisierten Erkennungselementen stattfinden.

Sofern die biologischen oder biochemischen oder synthetischen Erkennungselemente für den Analytnachweis vor der Zusammenfügung mit besagtem Körper auf der Grundplatte aufgebracht werden, ist bei der Auswahl des Klebstoffes auch die Verträglichkeit des zu seiner Aushärtung notwendigen Verfahrens mit der Stabilität besagter Erkennungselemente zu berücksichtigen. Dieses schliesst in der Regel solche Klebstoffe aus, zu deren Aushärtung der Einsatz sehr kurzwelliger UV-Strahlung (z. B. unter 280 nm), hoher Temperaturen (z. B. über 100°C), insbesondere über längere Zeiträume (z. B. > 2 Stunden) notwendig ist. Dabei sind die Auswahlregeln bei der Verwendung von Proteinen wie z. B. Antikörpern als Erkennungselementen in der Regel enger als bei der Verwendung von Nukleinsäuren.

Die Grundplatte und der damit zusammengebrachte Körper können auch reversibel zusammengefügt werden, beispielsweise durch Einklinken mittels geeigneter Vorkehrungen an besagtem Körper, wie beispielsweise Widerhaken, oder durch Einschieben in vorhandene Führungsnuten. Ein wesentliches Kriterium bei der Auswahl des Verfahrens für das Zusammenfügen der Grundplatte mit besagtem Körper ist, dass nach dessen Abschluss benachbarte Probenbehältnisse gegeneinander fluidisch abgedichtet sind. Die Abdichtung kann optional durch Verwendung von verformbaren Dichtungsmaterialien, beispielsweise durch Abschluss besagten Körpers in Richtung Grundplatte durch ein elastisches Material als Bestandteil eines Zwei- oder Mehrkomponentensystems besagten Körpers, oder in Form von Dichtungsringen ("O-Ringen"), unterstützt werden. Auch die Verwendung einer Diffusionssperre, in Form einer Ausnehmung der mit der Grundplatte in Kontakt gebrachten Trennwand zwischen benachbarten Probenbehältnissen, kann für diesen Zweck vorgesehen sein.

Bestandteil der Erfindung ist ein Verfahren zum Nachweis eines oder mehrerer Analyten in einer oder mehreren flüssigen Probe mit einer Anordnung und einem analytischen System nach jeweils einer der vorgenannten Ausführungsformen, wobei den Probenbehältnissen Proben- und gegebenenfalls weitere Reagensflüssigkeiten zugeführt

werden und diese in ein mit einer Flusszelle fluidisch verbundenes Reservoir, als Bestandteil besagter Probenbehältnisse, austreten können.

Eine Weiterentwicklung des Verfahrens besteht darin, dass auf der Grundplatte besagter Anordnung biologische oder biochemische oder synthetische Erkennungselemente zum Nachweis eines oder mehrerer Analyten immobilisiert sind, Anregungslicht zu den Messbereichen auf besagter Grundplatte geleitet wird und das von besagten Messbereichen ausgehende Licht mit mindestens einem Detektor erfasst wird.

Bevorzugt wird dabei ein Verfahren, das dadurch gekennzeichnet ist, dass die Grundplatte einen durchgehenden oder in einzelne Bereiche aufgeteilten optischen Wellenleiter umfasst, Anregungslicht über ein optisches Koppellement in besagten optischen Wellenleiter geleitet wird und mit einem oder mehreren Detektoren Messlicht von den Messbereichen erfasst wird, welche in optischer Wechselwirkung mit besagtem optischem Wellenleiter stehen.

Besonders bevorzugt wird ein Verfahren, das dadurch gekennzeichnet ist, dass besagter optischer Wellenleiter als optischer Schichtwellenleiter ausgebildet ist mit einer ersten optisch transparenten Schicht (a) auf einer zweiten optisch transparenten Schicht (b) mit niedrigerem Brechungsindex als Schicht (a), dass weiterhin Anregungslicht mithilfe einer oder mehrerer Gitterstrukturen, welche in der optisch transparenten Schicht (a) ausgeprägt sind, in die optisch transparente Schicht (a) eingekoppelt und zu darauf befindlichen Messbereichen (d) als geführte Welle geleitet wird, und dass weiterhin die im evaneszenten Feld besagter geführter Welle erzeugte Lumineszenz von lumineszenzfähigen Molekülen mit einem oder mehreren Detektoren erfasst und die Konzentration eines oder mehrerer Analyten aus der Intensität dieser Lumineszenzsignale bestimmt wird.

Im Falle von Anordnungen mit Gitterstrukturen (c) zur Einkopplung von Anregungslicht und zusätzlich vorhandenen Gitterstrukturen (c') zur Auskopplung von in der wellenleitenden Schicht geführten Lichts kann die Einkopplung optimiert werden, indem

das mit einer Gitterstruktur (c') ausgekoppelte Anregungslicht direkt oder nach Strahlumlenkung mittels zusätzlich vorhandener Spiegel oder Prismen und gegebenenfalls nach Fokussierung mittels einer geeigneten Linse auf einen Detektor, z. B. eine Photodiode angeschlossen an einen Verstärker, geleitet wird. Dabei wird bevorzugt, dass das Anregungslicht auf der ganzen Breite (Dimension senkrecht zur Ausbreitungsrichtung des geführten Anregungslichts in der Ebene der wellenleitenden Schicht) ausgekoppelt und auf die lichtempfindliche Fläche des Detektors fokussiert wird. Eine optimale Einkopplung ist dann erreicht, wenn das von diesem Detektor erzeugte Signal des ausgekoppelten Lichts seinen Maximalwert erreicht.

Insbesondere wird bevorzugt, dass (1) die isotrop abgestrahlte Lumineszenz oder (2) in die optisch transparente Schicht (a) eingekoppelte und über die Gitterstruktur (c) ausgekoppelte Lumineszenz oder Lumineszenzen beider Anteile (1) und (2) gleichzeitig gemessen werden.

Bestandteil des erfindungsgemässen Verfahrens ist, dass zur Erzeugung der Lumineszenz ein Lumineszenzfarbstoff oder lumineszentes Nanopartikel als Lumineszenzlabel verwendet wird, das bei einer Wellenlänge zwischen 300 nm und 1100 nm angeregt werden kann und emittiert.

Es wird bevorzugt, dass das Lumineszenzlabel an den Analyten oder in einem kompetitiven Assay an einen Analogen des Analyten oder in einem mehrstufigen Assay an einen der Bindungspartner der immobilisierten biologischen oder biochemischen oder synthetischen Erkennungselemente oder an die biologischen oder biochemischen oder synthetischen Erkennungselemente gebunden ist.

Eine andere Ausführungsform des Verfahrens ist dadurch gekennzeichnet, dass ein zweites oder noch weitere Lumineszenzlabel mit gleicher oder unterschiedlicher Anregungswellenlänge wie das erste Lumineszenzlabel und gleicher oder unterschiedlicher Emissionswellenlänge verwendet werden.

Dabei wird bevorzugt, dass das zweite oder noch weitere Lumineszenzlabel bei der gleichen Wellenlänge wie der erste Lumineszenzfarbstoff angeregt werden kann, aber bei anderen Wellenlängen emittieren.

Insbesondere ist von Vorteil, wenn die Anregungsspektren und Emissionsspektren der eingesetzten Lumineszenzfarbstoffe nur wenig oder gar nicht überlappen.

Eine Variante des Verfahrens besteht darin, dass zum Nachweis des Analyten Ladungs- oder optischer Energietransfer von einem als Donor dienenden ersten Lumineszenzfarbstoff zu einem als Akzeptor dienenden zweiten Lumineszenzfarbstoff verwendet wird.

Eine andere Ausführungsform des Verfahrens ist dadurch gekennzeichnet, dass neben der Bestimmung einer oder mehrerer Lumineszenzen Änderungen des effektiven Brechungsindex auf den Messbereichen bestimmt werden.

Eine Weiterentwicklung des Verfahrens ist dadurch gekennzeichnet, dass die einen oder mehreren Lumineszenzen und / oder Bestimmungen von Lichtsignalen bei der Anregungswellenlänge polarisationsselektiv vorgenommen werden.

Es wird bevorzugt, dass die einen oder mehreren Lumineszenzen bei einer anderen Polarisation als der des Anregungslichts gemessen werden.

Bestandteil der Erfindung ist ein Verfahren nach einer der vorgenannten Ausführungsformen zur gleichzeitigen oder sequentiellen, quantitativen oder qualitativen Bestimmung eines oder mehrerer Analyten aus der Gruppe von Antikörpern oder Antigenen, Rezeptoren oder Liganden, Chelatoren oder "Histidin-tag-Komponenten", Oligonukleotiden, DNA- oder RNA-Strängen, DNA- oder RNA-Analoga, Enzymen, Enzymcofaktoren oder Inhibitoren, Lektinen und Kohlehydraten.

Mögliche Ausführungsformen des Verfahrens sind dadurch gekennzeichnet, dass die zu untersuchenden Proben beispielsweise natürlich vorkommende Körperflüssigkeiten wie Blut, Serum, Plasma, Lymphe oder Urin oder Gewebeflüssigkeiten oder Eigelb sind.

Andere Ausführungsformen sind dadurch gekennzeichnet, dass die zu untersuchende Probe eine optisch trübe Flüssigkeit, Oberflächenwasser, ein Boden- oder Pflanzenextrakt, eine Bio- oder Syntheseprozessbrühe ist.

Es ist auch möglich, dass die zu untersuchenden Proben aus biologischen Gewebeteilen entnommen sind.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung eines erfindungsgemässen Verfahrens zu quantitativen oder qualitativen Analysen zur Bestimmung chemischer, biochemischer oder biologischer Analyten in Screeningverfahren in der Pharmaforschung, der Kombinatorischen Chemie, der Klinischen und Präklinischen Entwicklung, zu Echtzeitbindungsstudien und zur Bestimmung kinetischer Parameter im Affinitätsscreening und in der Forschung, zu qualitativen und quantitativen Analytbestimmungen, insbesondere für die DNA- und RNA-Analytik und die Bestimmung von genomischen oder proteomischen Unterschieden im Genom, wie beispielsweise Einzelnukleotid-Polymorphismen, zur Messung von Protein-DNA-wechselwirkungen, zur Bestimmung von Steuerungsmechanismen für die m-RNA-Expression und für die Protein(bio)synthese, für die Erstellung von Toxizitätsstudien sowie für die Bestimmung von Expressionsprofilen, insbesondere zur Bestimmung von biologischen und chemischen Markerstoffen, wie mRNA, Proteinen, Peptiden oder niedermolekularen organischen (Boten-)Stoffen, sowie zum Nachweis von Antikörpern, Antigenen, Pathogenen oder Bakterien in der pharmazeutischen Produktforschung und -entwicklung, der Human- und Veterinärdiagnostik, der Agrochemischen Produktforschung und -entwicklung, der symptomatischen und präsymptomatischen Pflanzendiagnostik, zur Patientenstratifikation in der pharmazeutischen Produktentwicklung und für die therapeutische Medikamentenauswahl, zum Nachweis

von Pathogenen, Schadstoffen und Erregern, insbesondere von Salmonellen, Prionen, Viren und Bakterien, insbesondere in der Lebensmittel- und Umweltanalytik.

Ausführungsbeispiele

Die erfindungsgemässe Anordnung wird in den folgenden Figuren beispielhaft, ohne Einschränkung des Gegenstands der Erfindung, beschrieben.

Figur I zeigt eine Querschnitts-Teilansicht, welche den Zulauf und den Ablauf einer einzelnen Flusszelle sowie Teile der benachbarten Flusszellen umfasst.

Figur II entspricht der Querschnitts-Teilansicht von Figur I für eine andere Ausführungsform der erfindungsgemässen Anordnung.

Figur III entspricht ebenfalls der Querschnitts-Teilansicht von Figur I für eine weitere Ausführungsform der erfindungsgemässen Anordnung.

Figur IV zeigt eine auf die Grundplatte beschränkte Querschnittsteilansicht für eine Ausführungsform mit einem optischen Schichtwellenleiter als Grundplatte.

Figur V zeigt eine Anordnung, in der spaltenförmige Anordnungen von Grundplatten und den jeweils damit zusammengebrachten Körpern (gemäss der Ausführungsform von Figur II), zur Erzeugung von beispielsweise insgesamt 6 Spalten von je 6 Flusszellen, ihrerseits in einen gemeinsamen Träger ("Metaträger") eingefügt sind.

Beispiel 1

Vorteilhaft sind die erfindungsgemässen Anordnungen von Probenbehältnissen so ausgestaltet, dass sie stapelbar sind und Vorkehrungen zur Vermeidung einer Verschmutzung der Grundplatten 4 durch Kontakt mit der Umgebung umfassen.

Die Anordnung gemäss Figur I umfasst eine Grundplatte 4 und einen damit zusammengebrachten Körper 6. Der Körper 6 besitzt eine Ausnehmung 3, welche nach

Zusammenfügen mit der Grundplatte eine räumliche Aussparung zur Erzeugung einer Flusszelle mit Zulauf 1 und Ablauf 2 bildet. Die Ausnehmung 3 kann eine beliebige Grundfläche haben; beispielsweise kann sie rechteckig sein. Vorzugsweise sind Ecken jeweils abgerundet (in den Figuren nicht dargestellt). Die Durchmesser und Querschnittsflächen von Zuläufen 1 und Abläufen 2 können gleich oder unterschiedlich und zwischen der Eintrittsöffnung für die Flüssigkeitszugabe und dem Eintritt in die erzeugte räumliche Aussparung 3 bzw. dem Austritt aus der räumlichen Aussparung 3 und dem Eintritt in das mit dieser Flusszelle fluidisch verbundene Reservoir 5 jeweils gleichbleibend oder veränderlich sein.

Zur Verringerung der notwendigen Proben- oder Reagentienvolumina bei der Befüllung der Flusszellen kann es vorteilhaft sein, den Zulaufabschnitt 1 so zu verbreitern, dass auch Pipettenspitzen grösseren Durchmessers in diesen eingeführt werden können, und am unteren Ende des so erweiterten Zulaufs zu der Ausnehmung 3 besagten Zulauf bis auf eine enge Eintrittsöffnung geschlossen zu gestalten. Diese Eintrittsöffnung kann zusätzlich von einer niedrigeren Umrandungswand innerhalb des Zulaufabschnitts 1 umgeben sein (nicht dargestellt). Eine zusätzliche Abdichtung dieses Zulaufs 1 gegen benachbarte Reservoirs 5 kann beispielsweise dadurch erfolgen, dass durch einen Druckkontakt eines weichen Materials einer konisch (spitz) zulaufenden Pipette mit einem härteren Wandmaterial des Körpers 6 (insbesondere der Wände des Zulaufs 1) eine Dichtungsfunktion erfüllt wird.

Um auch grössere Pipettenspitzen für die Befüllung einsetzen zu können, kann es ausserdem von Vorteil sein, wenn das Raster der Reservoirs 5 gegenüber dem Raster der Flusszellen mit ihren Ausnehmungen 3 und den zugehörigen Eintrittsöffnungen von den Zuläufen 1 derart versetzt ist, dass sich die Eintrittsöffnungen jeweils am Rand oder einer Ecke einer Ausnehmung 3 befinden (wie in Figur 1 dargestellt), jedoch die Wände (als Teil des Körpers 6) zum nächsten Reservoir 5 in Richtung zur nächsten Flusszelle verschoben sind. Dieses kann der Vermeidung nicht durchströmter Totvolumina in den Ausnehmungen 3 bei gleichzeitig niedrigen, zur Befüllung benötigten, Flüssigkeitsvolumina dienen.

Zur Erleichterung der Befüllung kann beispielsweise der Zulauf 1 konisch gestaltet sein, so dass eine in diesen eindringende Spitze in diesem in Richtung der Eintrittsöffnung zur Ausnehmung 3 geführt wird. Die Führung kann durch zusätzliche mechanisch strukturierte Hilfen, z. B. durch Furchen oder Rippen in einer (konischen) Zulaufsöffnung in Richtung besagter Eintrittsöffnung, noch weiter erleichtert werden. Es können auch konzentrische Ringstrukturen in der Wand des Zulaufs als Zentrierhilfen vorgesehen sein.

Ausserdem kann die Befüllbarkeit dadurch erleichtert und die Ausbildung von Luftblasen bei der Befüllung dadurch vermieden werden, dass einer zuzugebenden Proben- oder Reagentienflüssigkeit Verbindungen, wie beispielsweise Detergentien, beigemischt werden, welche die Oberflächenspannung dieser zugeführten Flüssigkeiten und damit den Kontakwinkel zu den Wänden der Flusszellen vermindern, oder dass diese Wände des Körpers 6 selbst durch chemische oder physikalische Oberflächenbehandlung, z. B. durch Plasmabehandlung, so verändert werden, dass es zu einer Verminderung des Kontaktwinkels und damit zu einer besseren Benetzbarkeit kommt.

Der Ablauf 2 bzw. der Zulauf 1 der in Querschnittsrichtung benachbarten Flusszellen sind ebenfalls dargestellt. Vorzugsweise sind der Zulauf und der Ablauf einer Flusszelle jeweils an einander gegenüberliegenden Endpunkten der Grundflächen der Ausnehmung, im Falle einer im wesentlichen rechteckförmigen Grundfläche beispielsweise an den Endpunkten der Diagonalen, angeordnet.

Um eine gleichmässige Befüllung und Befüllgeschwindigkeit bzw. Oberflächenbenetzung der Grundplatte 4 (zur Vermeidung eines parabolischen Strömungsprofils in der zu Figur 1 senkrechten Querschnittsebene) zu ermöglichen, kann es von Vorteil sein, wenn die Ausnehmungen 3 senkrecht zum Abbildungsquerschnitt eine grössere Tiefe aufweisen, der Strömungsquerschnitt also nicht rechteckig oder elliptisch ist, sondern an den Rändern vergrössert ist. Damit kann eine gleichmässige Strömungsgeschwindigkeit im Querschnitt erreicht und die Ausbildung von Totvolumina in den Randbereichen wiederum vermindert werden.

Beispiel 2

Figur II zeigt eine andere Ausführungsform der erfindungsgemässen Anordnung, in der das Reservoir 5 als eine Vertiefung in der Aussenwand des mit der Grundplatte 4 zusammengebrachten Körpers ausgebildet ist. Diese Ausführungsform ermöglicht es, dass aus der Flusszelle austretende Flüssigkeit zwar in das Reservoir 5 eintreten, aber nicht wieder in die Flusszelle zurückfliessen kann, solange das Reservoir nicht bis zu der Oberkante der Berandung an der Flüssigkeitsaustrittsseite aufgefüllt ist.

Beispiel 3

Figur III zeigt eine Abwandlung der Anordnung von Figur I, in der das Reservoir 5 nach oben abgeschlossen ist. Diese Ausführungsform hat zur Folge, dass auch aus dem Reservoir 5 keine Flüssigkeit durch Verdunsten entweichen kann. Ausserdem bietet diese Variante den Vorteil, dass eine derartige erfindungsgemässe Anordnung besonders sicher durch Aufbringung eines zusätzlichen Abschlusses, beispielsweise einer Folie, eines Septums oder einer Deckplatte, vollständig fluidisch abgedichtet werden kann. Dieses ist besonders dann wichtig und von Vorteil, wenn beispielsweise ein Austritt biologisch oder chemisch gefährlicher Moleküle oder Flüssigkeiten aus der erfindungsgemässen Anordnung nach deren Gebrauch verhindert werden soll.

Der Körper 6 kann in allen genannten Beispielen aus einem Teil oder auch aus mehreren Teilen bestehen, welche vorzugsweise irreversibel zu einer Einheit zusammengefügt werden.

Beispiel 4

Figur IV zeigt beispielhaft eine erfindungsgemässe Anordnung, in der die Grundplatte als ein optischer Schichtwellenleiter mit darauf immobilisierten biologischen oder biochemischen Erkennungselementen ausgebildet ist. Mit "g" sind hier die Begrenzungen einer Flusszelle bezeichnet, welche durch Zusammenbringen der Grundplatte mit einem Körper 6 gemäss den vorangehend beschriebenen Beispielen erzeugt wird. "g" entspricht daher der Bezugsgrösse "6" in den Figuren I bis III.

Auf einer zumindest in einem Teil des sichtbaren oder nahen infraroten Spektrums transparenten Schicht (b) ist zunächst eine dünne Zwischenschicht (b') und anschliessend eine Schicht (a) aufgebracht, deren Brechungsindex grösser als die Brechungsindices der Schichten (b) und (b') ist. Auch die Schichten (a) und (b') sind mindestens in einem Teil des sichtbaren oder nahen infraroten Spektrums optisch transparent. In der Schicht (b) sind Gitterstrukturen (c) und (c') als Reliefgitter ausgebildet, welche bei der Aufbringung der darüber befindlichen Schichten in diese übertragen werden. Auf die Schicht (a) wird dann eine Haftvermittlungsschicht (f) aufgebracht, welche die Haftung zu immobilisierender biologischer oder biochemischer oder synthetischer Erkennungselemente verbessern kann. In dem vorliegenden Beispiel sind diese Erkennungselemente in räumlich getrennten Messbereichen (d) immobilisiert, welche in dieser Ausführungsform sowohl auf als auch zwischen den Gitterstrukturen (c) und (c') angeordnet sind. In dem vorliegenden Beispiel wird abschliessend die Grundplatte mit dem Körper (g) (entsprechend "6" in der Bezeichnung für die Figuren I bis III) zusammengebracht.

Beispiel 5

Figur V zeigt eine Anordnung, in der spaltenförmige Anordnungen von Grundplatten und den jeweils damit zusammengebrachten Körpern (gemäss der Ausführungsform von Beispiel 2), zur Erzeugung von insgesamt 6 Spalten von je 6 Flusszellen, ihrerseits in einen gemeinsamen Träger ("Metaträger") eingefügt sind. Die spaltenförmigen

Grundplatten 4 und damit zusammengebrachten Körper 6 bilden zusammen Einsatzblöcke 7, welche in den Metaträger 8 eingesetzt sind.

Im dargestellten Beispiel hat der Metaträger die Grundabmessungen einer Standard-Mikrotiterplatte. Die Einlassöffnungen 9 zu den Zuläufen 1 (in dieser Figur nicht erkennbar) sind so positioniert, dass sie mit dem Raster einer 96-er Standard-Mikrotiterplatte kompatibel sind, d.h., sie sind in Abständen von jeweils einem ganzzahligen Vielfachen von 9 mm positioniert (in diesem Beispiel: Abstand der Zuläufe innerhalb einer Spalte: 9 mm; Abstand der Zuläufe zwischen benachbarten Spalten: 18 mm). Bei entsprechender Translation des Metaträgers mit den Einsatzblöcken sind entsprechend die Reservoirs 5 mit dem Raster einer standardmässigen 96-er Mikrotiterplatte kompatibel.

In dem vorliegenden Beispiel ist der Metaträger 8 so gestaltet, dass er bis zu 6 Einsatzblöcke aufnehmen kann. Es können jedoch auch Plätze für Einsatzblöcke unbesetzt bleiben.

Die Einfügung der Einsatzblöcke in den Metaträger kann durch mechanische Hilfen, wie mechanische Anschlagpunkte oder -wände, mechanische Zentrierhilfen, wie z. B. mechanische Führungen sowie durch optische Markierungen, gegebenenfalls auch für eine automatisierte Form der Montage in den Metaträger, erleichtert werden.

Das Zusammenfügen der Anordnung der Probenbehältnisse mit dem Metaträger kann beispielsweise durch Kleben oder durch genaue Anpassung ohne Kleben erfolgen, wenn er für den einmaligen Gebrauch vorgesehen ist, oder beispielsweise durch Einklinken oder Einschieben in eine geeignet ausgebildete Halterung, wenn er für mehrfachen Gebrauch vorgesehen ist.

Das vorliegende Beispiel zeigt eine Ausführungsform eines wiederverwendbaren Metaträgers, in den die Einsatzblöcke 7 über einen Befestigungsmechanismus eingesetzt und aus dem sie nach Durchführung einer Messung wieder entfernt werden können.

Vorzugsweise sind die Einsatzblöcke 7 mit Zeilen oder Spalten von Flusszellen sowie die zugehörigen Aufnahmeplätze im Metaträger so beschaffen, dass es für die Einfügung der Einsatzblöcke nur eine einzige eindeutige Orientierung gibt.

Patentansprüche

1. Anordnung von ein oder mehr Probenbehältnissen, umfassend eine Grundplatte und einen damit derart zusammengebrachten Körper, dass zwischen der Grundplatte und besagtem Körper eine oder mehrere räumliche Aussparungen zur Erzeugung einer oder mehrerer gegeneinander fluidisch abgedichteter Flusszellen mit jeweils mindestens einem Zulauf und mindestens einem Ablauf erzeugt werden, gekennzeichnet dadurch, dass mindestens ein Ablauf jeder Flusszelle in ein mit dieser Flusszelle fluidisch verbundenes Reservoir führt, welches aus der Flusszelle austretende Flüssigkeit aufnimmt.
2. Anordnung von Probenbehältnissen, gemäss Anspruch 1, in einem ein- oder zweidimensionalen Array, um-fassend eine Grundplatte und einen damit derart zusammengebrachten Körper, dass zwischen der Grundplatte und besagtem Körper ein Array von räumlichen Aussparungen zur Erzeugung eines Arrays von gegeneinander fluidisch abgedichteten Flusszellen mit jeweils mindestens einem Zulauf und mindestens einem Ablauf erzeugt wird, gekennzeichnet dadurch, dass mindestens ein Ablauf jeder Flusszelle in ein mit dieser Flusszelle fluidisch verbundenes Reservoir führt, welches aus der Flusszelle austretende Flüssigkeit aufnimmt.
3. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 – 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Reservoir zur Aufnahme aus der Flusszelle austretender Flüssigkeit als eine Vertiefung in der Aussenwand des mit der Grundplatte zusammengebrachten Körpers ausgebildet ist.
4. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 – 3, dadurch gekennzeichnet, dass auf der Grundplatte räumliche Strukturen im Raster des Arrays der zu erzeugenden Flusszellen ausgebildet sind.
5. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 – 4, dadurch gekennzeichnet, dass zur Erzeugung der räumlichen Aussparungen zwischen der Grundplatte und dem damit zusammengebrachten Körper Ausnehmungen in der Grundplatte ausgebildet sind.

6. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 – 5, dadurch gekennzeichnet, dass zur Erzeugung der räumlichen Aussparungen zwischen der Grundplatte und dem damit zusammengebrachten Körper Ausnehmungen in besagtem Körper ausgebildet sind.
7. Anordnung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Grundplatte im wesentlichen planar ist.
8. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 – 7, dadurch gekennzeichnet, dass der mit der Grundplatte zusammengebrachte Körper aus mehreren Teilen zusammengesetzt ist, wobei die zusammengefügte Bestandteile besagten Körpers vorzugsweise eine irreversibel zusammengefügte Einheit bilden.
9. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 – 8, dadurch gekennzeichnet, dass der mit der Grundplatte zusammengebrachte Körper hilfsweise Vorkehrungen umfasst, welche das Zusammenfügen besagten Körpers und der Grundplatte erleichtern.
10. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 – 9, dadurch gekennzeichnet, dass sie 2 – 2000, vorzugsweise 2 – 400, besonders bevorzugt 2 – 100 Flusszellen umfasst.
11. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 – 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Raster (Aufeinanderfolge in Zeilen und / oder Spalten) der Zuläufe der Flusszellen dem Raster der Wells einer Standardmikrotiterplatte entspricht.
12. Anordnung, nach einem der Ansprüche 1 – 10, von beispielsweise 2 bis 8 Probenbehältnissen in einer Spalte oder beispielsweise 2 bis 12 Probenbehältnissen in einer Zeile, welche ihrerseits mit einem Träger ("Metaträger") mit den Abmessungen von Standardmikrotiterplatten derart zusammengefügt werden, dass das Raster (Aufeinanderfolge in Zeilen oder Spalten) der Zuläufe der Flusszellen dem Raster der Wells einer Standardmikrotiterplatte entspricht.

13. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 – 12, dadurch gekennzeichnet, dass sie durch einen zusätzlichen Abschluss, beispielsweise eine Folie, Membran oder eine Deckplatte, abgeschlossen wird.
14. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 – 13, dadurch gekennzeichnet, dass das Innenvolumen jeder Flusszelle $0.1 \mu\text{l} - 1000 \mu\text{l}$, bevorzugt $1 \mu\text{l} - 20 \mu\text{l}$ beträgt.
15. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 - 14, dadurch gekennzeichnet, dass das Aufnahmevolumen des mit der Flusszelle fluidisch verbundenen Reservoirs grösser, vorzugsweise mindestens 5-mal grösser als das Innenvolumen der Flusszelle ist.
16. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 – 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Tiefe der Ausnehmungen zwischen der Grundplatte und dem damit zusammengefügteten Körper $1 - 1000 \mu\text{m}$, bevorzugt $20 - 200 \mu\text{m}$ beträgt.
17. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 – 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Grundflächen der Ausnehmungen zwischen der Grundplatte und dem damit zusammengefügteten Körpers jeweils $0.1 \text{ mm}^2 - 200 \text{ mm}^2$, bevorzugt $1 \text{ mm}^2 - 100 \text{ mm}^2$ betragen, wobei die Grösse der Ausnehmungen eines Arrays einheitlich oder unterschiedlich sein kann und die Grundflächen eine beliebige, vorzugsweise rechteck- oder polygonförmige oder auch andere Geometrie haben.
18. Anordnung nach einem der Ansprüche 1- 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Ecken der Grundflächen abgerundet sind.
19. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 – 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Materialien der Grundplatte, des mit der Grundplatte zusammengebrachten Körpers sowie eines zusätzlichen Abschlusses nach Anspruch 13 ausgewählt sind aus der Gruppe, von form-, spritz- oder fräsbaren Kunststoffen, Metallen, Silikaten, wie zum Beispiel Glas, Quarz oder Keramiken.

20. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 – 19, dadurch gekennzeichnet, dass auf der Grundplatte biologische oder biochemische oder synthetische Erkennungselemente zum Nachweis eines oder mehrerer Analyten immobilisiert sind.

21. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 - 20, dadurch gekennzeichnet, dass zur Immobilisierung biologischer oder biochemischer oder synthetischer Erkennungselemente auf der Grundplatte eine Haftvermittlungsschicht (f) (gemäß Figur IV) aufgebracht ist.

22. Anordnung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass die Haftvermittlungsschicht (f) eine Stärke von weniger als 200 nm, vorzugsweise von weniger als 20 nm, hat.

23. Anordnung nach einem der Ansprüche 21 - 22, dadurch gekennzeichnet, dass die Haftvermittlungsschicht (f) sich aus chemischen Verbindungen aus den Gruppen der Silane, Epoxide, "selbstorganisierten funktionalisierten Monoschichten", funktionalisierten Polymeren und Polymergelen zusammensetzt.

24. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 – 23, dadurch gekennzeichnet, dass biologische oder biochemische oder synthetische Erkennungselemente in räumlich getrennten Messbereichen (d) (gemäß Figur IV) immobilisiert sind, welche durch räumlich selektive Aufbringung besagter biologischer oder biochemischer oder synthetischer Erkennungselemente auf der Grundplatte erzeugt werden.

25. Anordnung nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass zur Aufbringung der biologischen oder biochemischen oder synthetischen Erkennungselemente auf der Grundplatte eines oder mehrere Verfahren verwendet werden aus der Gruppe von Verfahren, die von "Ink jet spotting", mechanischem Spotting mittels Stift, Feder oder Kapillare, "micro contact printing", fluidische Kontaktierung der Messbereiche mit den biologischen oder biochemischen oder synthetischen Erkennungselementen durch deren

Zufuhr in parallelen oder gekreuzten Mikrokanälen, unter Einwirkung von Druckunterschieden oder elektrischen oder elektromagnetischen Potentialen" gebildet werden.

26. Anordnung nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass als besagte biologische oder biochemische oder synthetische Erkennungselemente Komponenten aus der Gruppe aufgebracht werden, die von Nukleinsäuren (DNA, RNA) oder Nukleinsäure-Analogen (z.B. PNA), Antikörpern, Aptameren, membrangebundenen und isolierten Rezeptoren, deren Liganden, Antigene für Antikörper, durch chemische Synthese erzeugte Kavitäten zur Aufnahme molekularer Imprints, "Histidin-Tag-Komponenten" gebildet wird.

27. Anordnung nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass als biologische oder biochemische oder synthetische Erkennungselemente ganze Zellen oder Zellfragmente aufgebracht werden.

28. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 – 27, dadurch gekennzeichnet, dass auf der Grundplatte in den Bereichen der räumlichen Aussparungen zwischen der Grundplatte und dem damit zusammengebrachten Körper Arrays von jeweils 2 oder mehr räumlich getrennten Messbereichen (d) angeordnet sind, in denen gleiche oder unterschiedliche biologische oder biochemische oder synthetische Erkennungselemente immobilisiert sind.

29. Anordnung nach einem der Ansprüche 24 - 28, dadurch gekennzeichnet, dass zwischen den räumlich getrennten Messbereichen (d) gegenüber dem Analyten "chemisch neutrale" Verbindungen zur Verminderung unspezifischer Bindung oder Adsorption aufgebracht sind.

30. Anordnung nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, dass die besagten "chemisch neutralen" Verbindungen aus den Gruppen ausgewählt sind, die zum Beispiel von Albuminen, insbesondere Rinderserum- oder Humanserum-Albumin, Heringssperma oder auch Polyethylenglycolen gebildet werden.

31. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 – 30, dadurch gekennzeichnet, dass die Grundplatte mit den darauf immobilisierten biologischen oder biochemischen oder synthetischen Erkennungselementen ausgelegt ist zur Bestimmung der Änderung von optischen, elektrischen, elektrochemischen oder thermischen Nachweisgrößen oder zum Nachweis einer radioaktiven Strahlung.

32. Anordnung nach Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass die Grundplatte mit den darauf immobilisierten biologischen oder biochemischen oder synthetischen Erkennungselementen ausgelegt ist zur Bestimmung der Änderung von optischen Nachweisgrößen und mindestens in einem Wellenlängenbereich im sichtbaren oder nahen infraroten Spektrum transparent ist.

33. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 – 32, dadurch gekennzeichnet, dass die Grundplatte ein Trägersubstrat aus Glas oder einem thermoplastischen oder einem spritzbaren Kunststoff umfasst, welches mindestens in einem Wellenlängenbereich im sichtbaren oder nahen infraroten Spektrum transparent ist.

34. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 – 33, dadurch gekennzeichnet, dass die Grundplatte einen durchgehenden oder in einzelne Bereiche aufgeteilten optischen Wellenleiter umfasst.

35. Anordnung nach Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, dass der optische Wellenleiter ein optischer Schichtwellenleiter mit einer, den Aussparungen zugewandten ersten optisch transparenten Schicht (a) auf einer zweiten optisch transparenten Schicht (b) mit niedrigerem Brechungsindex als Schicht (a) ist.

36. Anordnung nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, dass das Material der zweiten optisch transparenten Schicht (b) aus Silikaten, z. B. Glas oder Quarz, oder einem transparenten thermoplastischen oder spritzbaren Kunststoff, bevorzugt aus der Gruppe, die von Polycarbonat, Polyimid, Polymethylmethacrylat oder Polystyrol gebildet wird, besteht.

37. Anordnung nach einem der Ansprüche 35 - 36, dadurch gekennzeichnet, dass der Brechungsindex der ersten optisch transparenten Schicht (a) grösser als 1.8 ist.

38. Anordnung nach einem der Ansprüche 35 - 37, dadurch gekennzeichnet, dass die erste optisch transparente Schicht (a) aus TiO_2 , ZnO , Nb_2O_5 , Ta_2O_5 , HfO_2 , oder ZrO_2 , bevorzugt aus TiO_2 , Ta_2O_5 oder Nb_2O_5 besteht.

39. Anordnung nach einem der Ansprüche 35 - 38, dadurch gekennzeichnet, dass die Dicke der ersten optisch transparenten Schicht (a) 40 bis 300 nm, bevorzugt 100 bis 200 nm beträgt.

40. Anordnung nach einem der Ansprüche 35 - 39, dadurch gekennzeichnet, dass sich zwischen den optisch transparenten Schichten (a) und (b) und in Kontakt mit Schicht (a) eine weitere optisch transparente Schicht (b') mit niedrigerem Brechungsindex als dem der Schicht (a) und einer Stärke von 5 nm - 10000 nm, vorzugsweise von 10 nm - 1000 nm, befindet.

41. Anordnung nach einem der Ansprüche 35 - 40, dadurch gekennzeichnet, dass die Einkopplung von Anregungslicht in die optisch transparente Schicht (a) zu den Messbereichen (d) über ein oder mehrere optische Einkoppelemente aus der Gruppe erfolgt, die von Prismenkopplern, evaneszenten Kopplern mit zusammengebrachten optischen Wellenleitern mit überlappenden evaneszenten Feldern, Stirnflächenkopplern mit vor einer Strinseite der wellenleitenden Schicht angeordneten fokussierenden Linsen, vorzugsweise Zylinderlinsen, und Gitterkopplern gebildet wird.

42. Anordnung nach einem der Ansprüche 35 - 40, dadurch gekennzeichnet, dass die Einkopplung des Anregungslichts zu den Messbereichen (d) mithilfe von einer oder mehreren Gitterstrukturen (c) (gemäss Figur IV) erfolgt, die in der optisch transparenten Schicht (a) ausgeprägt sind.

43. Anordnung nach einem der Ansprüche 35 – 42, dadurch gekennzeichnet, dass die Auskopplung von in der optisch transparenten Schicht (a) geführtem Licht mithilfe von Gitterstrukturen (c') (gemäß Figur IV) erfolgt, die in der optisch transparenten Schicht (a) ausgeprägt sind.

44. Anordnung nach Anspruch 42 und Anspruch 43, dadurch gekennzeichnet, dass in der optisch transparenten Schicht (a) ausgeprägte Gitterstrukturen (c) und (c') gleiche oder unterschiedliche Periode haben und parallel oder nicht parallel zueinander ausgerichtet sind.

45. Anordnung nach Anspruch 44, dadurch gekennzeichnet, dass die Gitterstrukturen (c) und (c') wechselseitig als Ein- und / oder Auskoppelgitter verwendet werden können.

46. Anordnung nach einem der Ansprüche 42 - 45, dadurch gekennzeichnet, dass die Gitterstrukturen (c) und gegebenenfalls zusätzlich vorhandene Gitterstrukturen (c') eine Periode von 200 nm – 1000 nm aufweisen und die Modulationstiefe der Gitter 3 bis 100 nm, bevorzugt 10 bis 30 nm beträgt.

47. Anordnung nach Anspruch 46, dadurch gekennzeichnet, dass das Verhältnis von Modulationstiefe zur Dicke der ersten optisch transparenten Schicht (a) gleich oder kleiner als 0,2 ist.

48. Anordnung nach einem der Ansprüche 42 – 47, dadurch gekennzeichnet, dass die Gitterstruktur (c) ein Reliefgitter mit beliebigem Profil, beispielsweise mit Rechteck-, Dreieck- oder halbkreisförmigem Profil, oder ein Phasen- oder Volumengitter mit einer periodischen Modulation des Brechungsindex in der im wesentlichen planaren optisch transparenten Schicht (a) ist.

49. Anordnung nach einem der Ansprüche 35 – 48, dadurch gekennzeichnet, dass zwischen der optisch transparenten Schicht (a) und den immobilisierten biologischen

oder biochemischen oder synthetischen Erkennungselementen eine dünne Metallschicht, vorzugsweise aus Gold oder Silber, gegebenenfalls auf einer zusätzlichen dielektrischen Schicht mit niedrigerem Brechungsindex als der Schicht (a), beispielsweise aus Siliciumdioxid oder Magnesiumfluorid, aufgebracht ist, wobei die Dicke der Metallschicht und der eventuellen weiteren Zwischenschicht so ausgewählt ist, dass ein Oberflächenplasmon bei der Anregungswellenlänge und / oder der Lumineszenzwellenlänge angeregt werden kann.

50. Anordnung nach einem der Ansprüche 42 - 49, dadurch gekennzeichnet, dass die Gitterstruktur (c) ein diffraktives Gitter mit einer einheitlichen Periode ist.

51. Anordnung nach einem der Ansprüche 42 - 49, dadurch gekennzeichnet, dass die Gitterstruktur (c) ein multidiffraktives Gitter ist.

52. Anordnung nach einem der Ansprüche 42 – 51, dadurch gekennzeichnet, dass sich die Gitterstrukturen (c) und gegebenenfalls zusätzlich vorhandenen Gitterstrukturen (c') innerhalb des Bereichs der Probenbehälter befinden.

53. Anordnung nach einem der Ansprüche 42 – 51, dadurch gekennzeichnet, dass sich die Gitterstrukturen (c) und gegebenenfalls zusätzlich vorhandenen Gitterstrukturen (c') ausserhalb des Bereichs der Probenbehälter befinden.

54. Anordnung nach einem der Ansprüche 42 – 51, dadurch gekennzeichnet, dass sich Gitterstrukturen (c) und gegebenenfalls zusätzlich vorhandene Gitterstrukturen (c') über den Bereich mehrerer oder alle Probenbehälter erstrecken.

55. Anordnung nach einem der Ansprüche 42 – 51, dadurch gekennzeichnet, dass sich die Gitterstrukturen (c) innerhalb des Bereichs der Probenbehälter und zusätzlich vorhandene Gitterstrukturen (c') jeweils ausserhalb der Probenbehälter, in denen jeweils die Einkopplung des Anregungslichts erfolgt, befinden.

56. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 – 55, dadurch gekennzeichnet, dass das Material des mit der Grundplatte zusammengebrachten Körpers an der Auflageoberfläche zu der Grundplatte mindestens in der Eindringtiefe des evaneszenten Feldes sowohl für die Anregungsstrahlung als auch für eine oder mehrere gegebenenfalls angeregte Lumineszenzstrahlungen transparent ist.

57. Anordnung nach Anspruch 56, dadurch gekennzeichnet, dass das Material des mit der Grundplatte zusammengebrachten Körpers als zweilagige Schicht vorliegt, deren erste Schicht, welche mit der Oberfläche der Grundplatte in Kontakt gebracht wird, sowohl für die Anregungsstrahlung als auch für eine oder mehrere gegebenenfalls angeregte Lumineszenzstrahlungen transparent ist, während die dann anschliessende, sich im weiteren Abstand von der Grundplatte befindliche Schicht im Spektralbereich der Anregungsstrahlung und der gegebenenfalls angeregten Lumineszenzstrahlungen absorbierend ist.

58. Anordnung nach Anspruch 52 oder Anspruch 54, dadurch gekennzeichnet, dass das Material der mit der Grundplatte in Kontakt stehenden Schicht im Spektralbereich der Anregungsstrahlung und der gegebenenfalls angeregten Lumineszenzstrahlungen absorbierend ist.

59. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 – 58, dadurch gekennzeichnet, dass das Material der mit der Grundplatte in Kontakt stehenden Schicht auf der Sensorplattform selbsthaftend und dicht verschliessend ist.

60. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 – 59, dadurch gekennzeichnet, dass das Material der mit der Grundplatte in Kontakt stehenden Schicht aus einem Polysiloxan besteht.

61. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 – 60, dadurch gekennzeichnet, dass sich in einem Probenbehältnis 5 - 5000, bevorzugt 10 – 400 Messbereiche befinden.

62. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 – 61, dadurch gekennzeichnet, dass auf der Grundplatte optisch oder mechanisch erkennbare Markierungen zur Erleichterung der Justierung in einem optischen System und / oder zur Verbindung mit dem die Ausnehmungen für die Probenbehältnisse enthaltenden Körper aufgebracht sind.

63. Analytisches System zur Bestimmung eines oder mehrerer Analyten, mit

- einer Anordnung nach einem der Ansprüche 1 – 62
- Vorkehrungen zur lokal adressierten Zuleitung von Proben oder Reagentien zu den Probenbehältnissen besagter Anordnung
- mindestens einem Detektor zur Erfassung einer Änderung einer Messgrösse aufgrund der Anwesenheit des einen oder der mehreren Analyten, bei welcher Messgrösse es sich vorzugsweise um eine optische, elektrische, elektrochemische oder thermische Nachweisgrösse oder das Signal einer radioaktiven Strahlung handelt.

64. Analytisches System zur Bestimmung einer oder mehrerer Lumineszenzen, mit

- einer Anordnung nach einem der Ansprüche 1 – 62
- Vorkehrungen zur lokal adressierten Zuleitung von Proben oder Reagentien zu den Probenbehältnissen besagter Anordnung
- mindestens einer Anregungslichtquelle
- mindestens einem Detektor zur Erfassung des von dem mindestens einem oder mehreren Messbereichen (d) auf der Sensorplattform ausgehenden Lichts.

65. Analytisches System zur Bestimmung eines oder mehrerer Analyten, mit

- einer Anordnung nach einem der Ansprüche 1 – 62
- Vorkehrungen zur lokal adressierten Zuleitung von Proben oder Reagentien zu den Probenbehältnissen besagter Anordnung
- mindestens einer Anregungslichtquelle
- mindestens einem Detektor zur Erfassung einer Änderung von optischen Nachweisgrössen, wobei es sich vorzugsweise um eine Änderung des

Brechungsindex und / oder einer oder mehrerer Lumineszenzen in der Umgebung des einen oder der mehreren Analyten handelt.

66. Analytisches System nach einem der Ansprüche 64 – 65, dadurch gekennzeichnet, dass die Einstrahlung des Anregungslichts zu den Messbereichen (d) in einer Auflicht- oder Transmissionsanordnung erfolgt.

67. Analytisches System nach einem der Ansprüche 64 – 66, dadurch gekennzeichnet, dass die Einstrahlung des Anregungslichts zu den Messbereichen (d) und die Erfassung des Messlichts von den Messbereichen (d) auf gegenüberliegenden Seiten der Grundplatte erfolgen.

68. Analytisches System nach einem der Ansprüche 64 – 66, dadurch gekennzeichnet, dass die Einstrahlung des Anregungslichts zu den Messbereichen (d) und die Erfassung des Messlichts von den Messbereichen (d) auf der gleichen Seite der Grundplatte erfolgen

69. Analytisches System nach einem der Ansprüche 64 – 68, dadurch gekennzeichnet, dass die Einstrahlung des Anregungslichts zu den Messbereichen (d) und die Erfassung des Messlichts von den Messbereichen (d) in einer konfokalen Anordnung erfolgen.

70. Analytisches System nach einem der Ansprüche 64 – 68 mit einer Anordnung nach einem der Ansprüche 35 – 62, dadurch gekennzeichnet, dass die Anregungslichtstrahlen einer Wellenlänge in einer gemeinsamen Ebene liegen, die durch den Resonanzwinkel für die Einkopplung des Anregungslichts besagter Anregungswellenlänge in die optisch transparente Schicht (a) mit einem optischen Koppelement definiert ist.

71. Analytisches System nach einem der Ansprüche 63 - 70, dadurch gekennzeichnet, dass zur Detektion mindestens ein ortsauflösender Detektor verwendet wird, welcher vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe, die von CCD-Kameras, CCD-Chips,

Photodioden-Arrays, Avalanche-Dioden-Arrays, Multichannelplates und Vielkanal-Photomultiplier gebildet wird.

72. Analytisches System nach einem der Ansprüche 64 - 71, dadurch gekennzeichnet, dass zwischen der einen oder mehreren Anregungslichtquellen und der Grundplatte, als Bestandteil einer Anordnung gemäss einem der Ansprüche 1 - 62, und /oder zwischen besagter Grundplatte und dem einen oder mehreren Detektoren optische Komponenten aus der Gruppe verwendet werden, die von Linsen oder Linsensystemen zur Formgestaltung der übertragenen Lichtbündel, planaren oder gekrümmten Spiegeln zur Umlenkung und gegebenenfalls zusätzlich zur Formgestaltung von Lichtbündeln, Prismen zur Umlenkung und gegebenenfalls zur spektralen Aufteilung von Lichtbündeln, dichroischen Spiegeln zur spektral selektiven Umlenkung von Teilen von Lichtbündeln, Neutralfiltern zur Regelung der übertragenen Lichtintensität, optischen Filtern oder Monochromatoren zur spektral selektiven Übertragung von Teilen von Lichtbündeln oder polarisationsselektiven Elementen zur Auswahl diskreter Polarisationsrichtungen des Anregungs- oder Lumineszenzlichts gebildet werden.

73. Analytisches System nach einem der Ansprüche 64 - 72, dadurch gekennzeichnet, dass die Einstrahlung des Anregungslichts in Pulsen mit einer Dauer zwischen 1 fsec und 10 Minuten erfolgt.

74. Analytisches System nach einem der Ansprüche 64 - 73, dadurch gekennzeichnet, dass das Emissionslicht aus den Messbereichen zeitlich aufgelöst gemessen wird.

75. Analytisches System nach einem der Ansprüche 64 - 74, dadurch gekennzeichnet, dass zur Referenzierung des verfügbaren Anregungslichts Lichtsignale aus der Gruppe gemessen werden, die von Anregungslicht am Ort der Lichtquellen oder nach ihrer Aufweitung oder nach ihrer Unterteilung in Teilstrahlen, Streulicht bei der Anregungswellenlänge aus dem Bereich der einen oder mehreren räumlich getrennten Messbereiche, und über die Gitterstrukturen (c) oder (c') ausgekoppeltem Licht der Anregungswellenlänge gebildet werden.

76. Analytisches System nach Anspruch 75, dadurch gekennzeichnet, dass die Messbereiche zur Bestimmung des Emissionslichts und des Referenzsignals identisch sind.

77. Analytisches System nach einem der Ansprüche 64 - 76, dadurch gekennzeichnet, dass die Einstrahlung des Anregungslichts auf und Detektion des Emissionslichts von einem oder mehreren Messbereichen sequentiell für einzelne oder mehrere Probenbehältnisse erfolgt.

78. Analytisches System nach Anspruch 77, dadurch gekennzeichnet, dass sequentielle Anregung und Detektion unter Verwendung beweglicher optischer Komponenten erfolgt, die aus der Gruppe von Spiegeln, Umlenkprismen und dichroischen Spiegeln gebildet wird.

79. Analytisches System nach Anspruch 78, dadurch gekennzeichnet, dass sequentielle Anregung und Detektion unter Verwendung eines im wesentlichen winkel- und fokusgetreuen Scanners erfolgt.

80. Analytisches System nach einem der Ansprüche 77 - 79, dadurch gekennzeichnet, dass die Anordnung nach einem der Ansprüche 1 - 65 zwischen Schritten der sequentiellen Anregung und Detektion bewegt wird.

81. Verfahren zur Herstellung einer Anordnung von Probenbehältnissen in einem ein- oder zweidimensionalen Array, umfassend eine Grundplatte und einen damit derart zusammengebrachten Körper, dass zwischen der Grundplatte und besagtem Körper ein Array von räumlichen Aussparungen zur Erzeugung eines Arrays von Flusszellen mit jeweils mindestens einem Zulauf und mindestens einem Ablauf erzeugt wird, gekennzeichnet dadurch, dass mindestens ein Ablauf jeder Flusszelle in ein mit dieser Flusszelle fluidisch verbundenes Reservoir führt, welches aus der Flusszelle austretende Flüssigkeit aufnehmen kann, wobei besagte Grundplatte und besagter Körper derart

zusammengefügt werden, dass verschiedene besagter räumlicher Aussparungen gegeneinander fluidisch abgedichtet sind.

82. Verfahren nach Anspruch 81, dadurch gekennzeichnet, dass die Grundplatte und der damit zusammengebrachte Körper irreversibel zusammengefügt werden.

83. Verfahren nach Anspruch 82, dadurch gekennzeichnet, dass die Grundplatte und der damit zusammengebrachte Körper miteinander verklebt werden.

84. Verfahren nach Anspruch 81, dadurch gekennzeichnet, dass die Grundplatte und der damit zusammengebrachte Körper reversibel zusammengefügt werden.

85. Verfahren zum Nachweis eines oder mehrerer Analyten in einer oder mehreren flüssigen Probe mit einer Anordnung nach einem der Ansprüche 1 – 62 und einem analytischen System nach einem der Ansprüche 63 – 80, wobei den Probenbehältnissen Proben- und gegebenenfalls weitere Reagensflüssigkeiten zugeführt werden und diese in ein mit einer Flusszelle fluidisch verbundenes Reservoir, als Bestandteil besagter Probenbehältnisse, austreten können.

86. Verfahren nach Anspruch 85, wobei auf der Grundplatte besagter Anordnung biologische oder biochemische oder synthetische Erkennungselemente zum Nachweis eines oder mehrerer Analyten immobilisiert sind, Anregungslicht zu den Messbereichen auf besagter Grundplatte geleitet wird und das von besagten Messbereichen ausgehende Licht mit mindestens einem Detektor erfasst wird.

87. Verfahren nach Anspruch 86, dadurch gekennzeichnet, dass die Grundplatte einen durchgehenden oder in einzelne Bereiche aufgeteilten optischen Wellenleiter umfasst, Anregungslicht über ein optisches Koppellement in besagten optischen Wellenleiter geleitet wird und mit einem oder mehreren Detektoren Messlicht von den Messbereichen erfasst wird, welche in optischer Wechselwirkung mit besagtem optischem Wellenleiter stehen.

88. Verfahren nach Anspruch 87, dadurch gekennzeichnet, dass besagter optischer Wellenleiter als optischer Schichtwellenleiter ausgebildet ist mit einer ersten optisch transparenten Schicht (a) auf einer zweiten optisch transparenten Schicht (b) mit niedrigerem Brechungsindex als Schicht (a), dass weiterhin Anregungslicht mithilfe einer oder mehrerer Gitterstrukturen, welche in der optisch transparenten Schicht (a) ausgeprägt sind, in die optisch transparente Schicht (a) eingekoppelt und zu darauf befindlichen Messbereichen (d) als geführte Welle geleitet wird, und dass weiterhin die im evaneszenten Feld besagter geführter Welle erzeugte Lumineszenz von lumineszenzfähigen Molekülen mit einem oder mehreren Detektoren erfasst und die Konzentration eines oder mehrerer Analyten aus der Intensität dieser Lumineszenzsignale bestimmt wird.

89. Verfahren nach Anspruch 88 mit einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 42 – 62, dadurch gekennzeichnet, dass (1) die isotrop abgestrahlte Lumineszenz oder (2) in die optisch transparente Schicht (a) eingekoppelte und über die Gitterstruktur (c) ausgekoppelte Lumineszenz oder Lumineszenzen beider Anteile (1) und (2) gleichzeitig gemessen werden.

90. Verfahren nach einem der Ansprüche 88 - 89, dadurch gekennzeichnet, dass zur Erzeugung der Lumineszenz ein Lumineszenzfarbstoff oder lumineszentes Nanopartikel als Lumineszenzlabel verwendet wird, das bei einer Wellenlänge zwischen 300 nm und 1100 nm angeregt werden kann und emittiert.

91. Verfahren nach Anspruch 90, dadurch gekennzeichnet, dass das Lumineszenzlabel an den Analyten oder in einem kompetitiven Assay an einen Analogen des Analyten oder in einem mehrstufigen Assay an einen der Bindungspartner der immobilisierten biologischen oder biochemischen oder synthetischen Erkennungselementen oder an die biologischen oder biochemischen oder synthetischen Erkennungselemente gebunden ist.

92. Verfahren nach einem der Ansprüche 90 - 91, dadurch gekennzeichnet, dass ein zweites oder noch weitere Lumineszenzlabel mit gleicher oder unterschiedlicher

Anregungswellenlänge wie das erste Lumineszenzlabel und gleicher oder unterschiedlicher Emissionswellenlänge verwendet werden.

93. Verfahren nach Anspruch 92, dadurch gekennzeichnet, dass das zweite oder noch weitere Lumineszenzlabel bei der gleichen Wellenlänge wie der erste Lumineszenzfarbstoff angeregt werden kann, aber bei anderen Wellenlängen emittieren.

94. Verfahren nach Anspruch 92, dadurch gekennzeichnet, dass die Anregungsspektren und Emissionsspektren der eingesetzten Lumineszenzfarbstoffe nur wenig oder gar nicht überlappen.

95. Verfahren nach Anspruch 92, dadurch gekennzeichnet, dass zum Nachweis des Analyten Ladungs- oder optischer Energietransfer von einem als Donor dienenden ersten Lumineszenzfarbstoff zu einem als Akzeptor dienenden zweiten Lumineszenzfarbstoff verwendet wird.

96. Verfahren nach einem der Ansprüche 88 – 95, dadurch gekennzeichnet, dass neben der Bestimmung einer oder mehrerer Lumineszenzen Änderungen des effektiven Brechungsindex auf den Messbereichen bestimmt werden.

97. Verfahren nach einem der Ansprüche 88 – 96, dadurch gekennzeichnet, dass die einen oder mehreren Lumineszenzen und / oder Bestimmungen von Lichtsignalen bei der Anregungswellenlänge polarisationsselektiv vorgenommen werden.

98. Verfahren nach einem der Ansprüche 88 – 97, dadurch gekennzeichnet, dass die einen oder mehreren Lumineszenzen bei einer anderen Polarisation als der des Anregungslichts gemessen werden.

99. Verfahren nach einem der Ansprüche 88 – 98 zur gleichzeitigen oder sequentiellen, quantitativen oder qualitativen Bestimmung eines oder mehrerer Analyten aus der Gruppe von Antikörpern oder Antigenen, Rezeptoren oder Liganden, Chelatoren oder

“Histidin-tag-Komponenten”, Oligonukleotiden, DNA- oder RNA-Strängen, DNA- oder RNA-Analoga, Enzymen, Enzymcofaktoren oder Inhibitoren, Lektinen und Kohlehydraten.

100. Verfahren nach einem der Ansprüche 88 – 99, dadurch gekennzeichnet, dass die zu untersuchenden Proben natürlich vorkommende Körperflüssigkeiten wie Blut, Serum, Plasma, Lymphe oder Urin oder Gewebeflüssigkeiten oder Eigelb sind.

101. Verfahren nach einem der Ansprüche 88 –99, dadurch gekennzeichnet, dass die zu untersuchende Probe eine optisch trübe Flüssigkeit, Oberflächenwasser, ein Boden- oder Pflanzenextrakt, eine Bio- oder Syntheseprozessbrühe ist.

102. Verfahren nach einem der Ansprüche 88 –101, dadurch gekennzeichnet, dass die zu untersuchenden Proben aus biologischen Gewebeteilen entnommen sind.

103. Verwendung eines Verfahrens nach einem der Ansprüche 88 – 102 zu quantitativen oder qualitativen Analysen zur Bestimmung chemischer, biochemischer oder biologischer Analyten in Screeningverfahren in der Pharmaforschung, der Kombinatorischen Chemie, der Klinischen und Präklinischen Entwicklung, zu Echtzeitbindungsstudien und zur Bestimmung kinetischer Parameter im Affinitätsscreening und in der Forschung, zu qualitativen und quantitativen Analytbestimmungen, insbesondere für die DNA- und RNA-Analytik und die Bestimmung von genomischen oder proteomischen Unterschieden im Genom, wie beispielsweise Einzelnukleotid-Polymorphismen, zur Messung von Protein-DNA-wechselwirkungen, zur Bestimmung von Steuerungsmechanismen für die m-RNA-Expression und für die Protein(bio)synthese, für die Erstellung von Toxizitätsstudien sowie für die Bestimmung von Expressionsprofilen, insbesondere zur Bestimmung von biologischen und chemischen Markerstoffen, wie mRNA, Proteinen, Peptiden oder niedermolekularen organischen (Boten-)Stoffen, sowie zum Nachweis von Antikörpern, Antigenen, Pathogenen oder Bakterien in der pharmazeutischen Produktforschung und -entwicklung, der Human- und Veterinärdiagnostik, der Agrochemischen

Produktforschung und -entwicklung, der symptomatischen und präsymptomatischen Pflanzendiagnostik, zur Patientenstratifikation in der pharmazeutischen Produktentwicklung und für die therapeutische Medikamentenauswahl, zum Nachweis von Pathogenen, Schadstoffen und Erregern, insbesondere von Salmonellen, Prionen, Viren und Bakterien, insbesondere in der Lebensmittel- und Umweltanalytik.

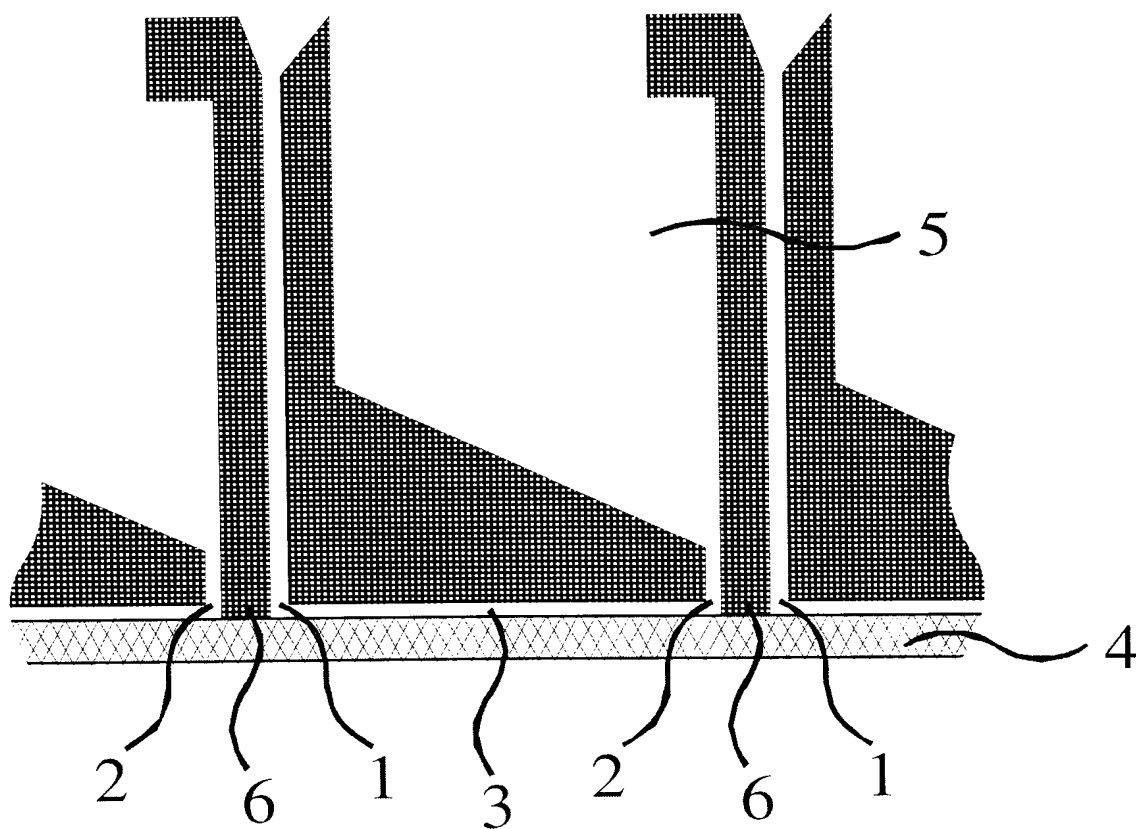


Fig 1

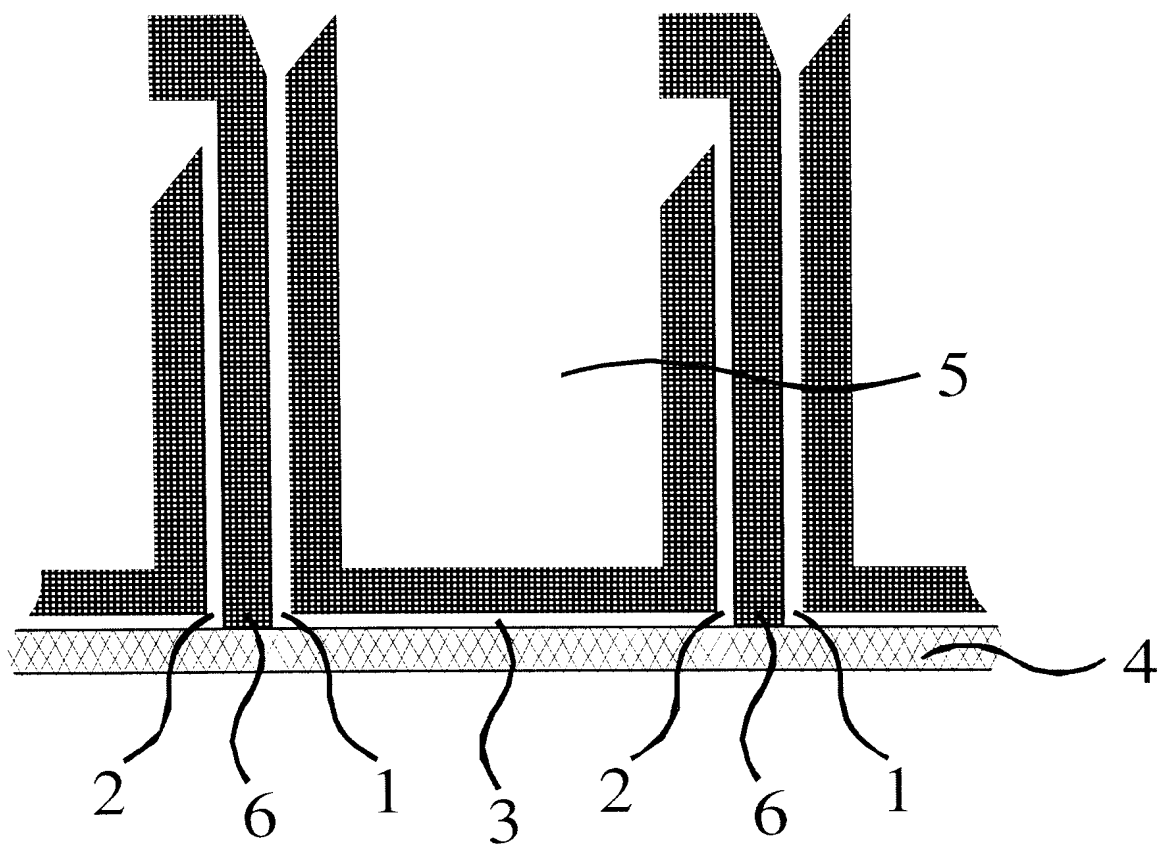


Fig 2

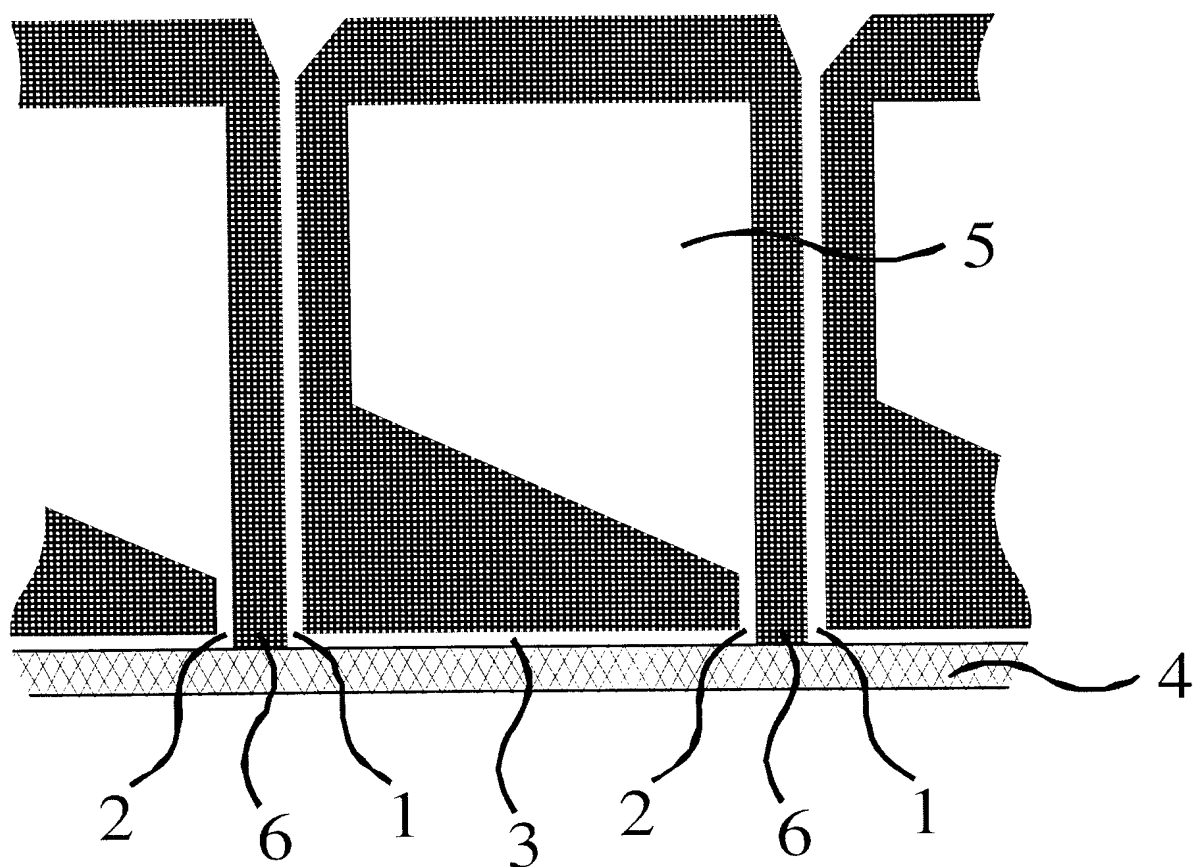


Fig 3

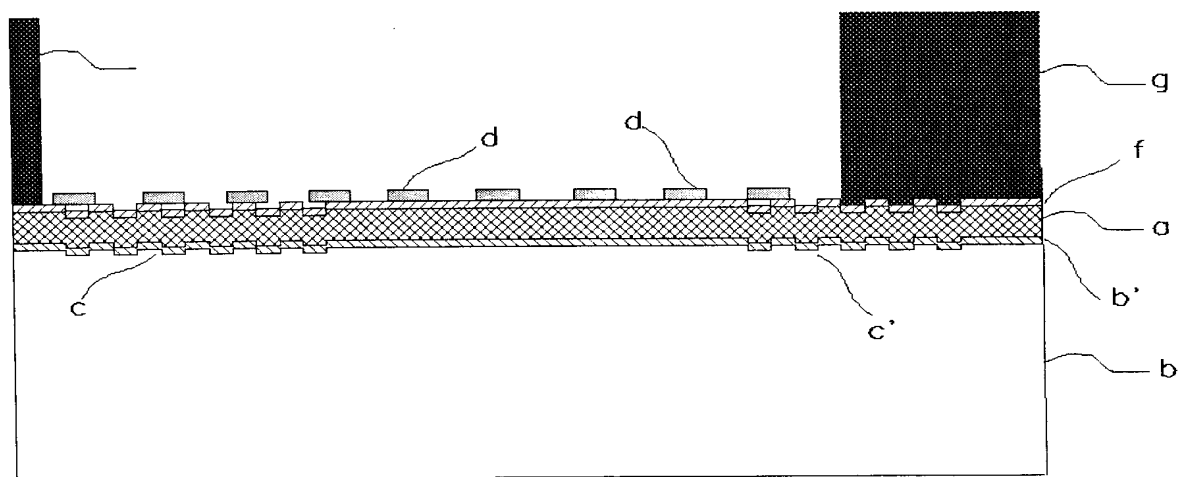


Fig 4

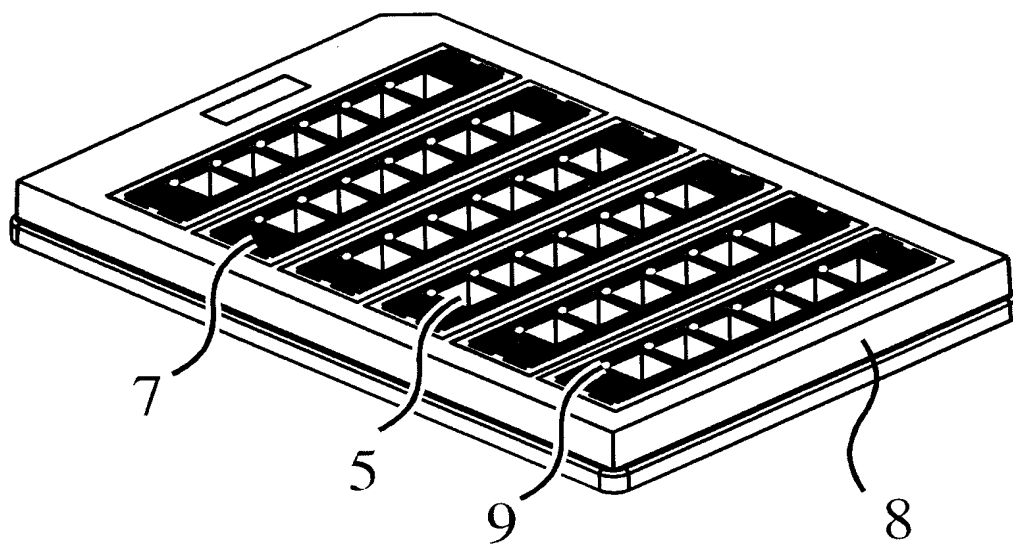


Fig 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/12668

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 B01L3/00 G01N21/05 G01N21/25

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 B01L G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 019 351 A (SCHULZ PETER) 28 May 1991 (1991-05-28) abstract; figures 1-4 column 4, line 25 -column 4, line 51 column 6, line 33 -column 6, line 45	1,3,5-9, 19,21,33
A		63-65, 81-85, 103
A	WO 98 22799 A (CIBA GEIGY AG ;HELG ANDREAS (CH); OROSZLAN PETER (CH); BRUNO ALFRE) 28 May 1998 (1998-05-28) cited in the application abstract; figures 1-7 page 10, line 12 -page 15, line 32 --- -/--	1-103

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 March 2001

Date of mailing of the international search report

29/03/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Runser, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/12668

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 98 41863 A (COMPUCYTE CORP) 24 September 1998 (1998-09-24)</p> <p>abstract; figures 1,2 page 4, line 12 -page 5, line 35 page 10, line 8 -page 11, line 11</p>	<p>1,2, 24-33, 63-65, 81,85, 103</p>
A	<p>WO 96 35940 A (CIBA GEIGY AG ;BUDACH WOLFGANG (CH); NEUSCHAEFER DIETER (CH); PAWL) 14 November 1996 (1996-11-14) cited in the application the whole document</p>	1-103
A	<p>WO 97 01087 A (CIBA GEIGY AG ;OROSZLAN PETER (CH); ERBACHER CHRISTOPH (DE); DUVEN) 9 January 1997 (1997-01-09) the whole document</p>	1-103

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/12668

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5019351	A	28-05-1991	DE 3814585 A	09-11-1989
			AU 608970 B	18-04-1991
			AU 3335889 A	02-11-1989
			CA 1340152 A	01-12-1998
			DE 8905074 U	22-06-1989
			DE 58907426 D	19-05-1994
			EP 0340562 A	08-11-1989
			ES 2051318 T	16-06-1994
			JP 2028559 A	30-01-1990
			JP 2080166 C	09-08-1996
			JP 7117540 B	18-12-1995
WO 9822799	A	28-05-1998	EP 0843172 A	20-05-1998
			EP 0843173 A	20-05-1998
			AU 6291498 A	10-06-1998
			EP 0938656 A	01-09-1999
WO 9841863	A	24-09-1998	AU 2208197 A	12-10-1998
WO 9635940	A	14-11-1996	AU 5763296 A	29-11-1996
			BR 9608503 A	06-07-1999
			CA 2219769 A	14-11-1996
			EP 0824684 A	25-02-1998
			JP 11505610 T	21-05-1999
			PL 323257 A	16-03-1998
			US 6078705 A	20-06-2000
			ZA 9603731 A	12-11-1996
WO 9701087	A	09-01-1997	AU 6354796 A	22-01-1997
			ZA 9605271 A	23-12-1996

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/12668

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 B01L3/00 G01N21/05 G01N21/25

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 B01L G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 019 351 A (SCHULZ PETER) 28. Mai 1991 (1991-05-28) Zusammenfassung; Abbildungen 1-4 Spalte 4, Zeile 25 - Spalte 4, Zeile 51 Spalte 6, Zeile 33 - Spalte 6, Zeile 45	1, 3, 5-9, 19, 21, 33
A	---	63-65, 81-85, 103
A	WO 98 22799 A (CIBA GEIGY AG ; HELG ANDREAS (CH); OROSZLAN PETER (CH); BRUNO ALFRE) 28. Mai 1998 (1998-05-28) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Abbildungen 1-7 Seite 10, Zeile 12 - Seite 15, Zeile 32 ---	1-103
	--- -/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. März 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

29/03/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Runser, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/12668

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>WO 98 41863 A (COMPUCYTE CORP) 24. September 1998 (1998-09-24)</p> <p>Zusammenfassung; Abbildungen 1,2 Seite 4, Zeile 12 -Seite 5, Zeile 35 Seite 10, Zeile 8 -Seite 11, Zeile 11 ---</p>	<p>1,2, 24-33, 63-65, 81,85, 103</p>
A	<p>WO 96 35940 A (CIBA GEIGY AG ;BUDACH WOLFGANG (CH); NEUSCHAEFER DIETER (CH); PAWL) 14. November 1996 (1996-11-14) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---</p>	1-103
A	<p>WO 97 01087 A (CIBA GEIGY AG ;OROSZLAN PETER (CH); ERBACHER CHRISTOPH (DE); DUVEN) 9. Januar 1997 (1997-01-09) das ganze Dokument -----</p>	1-103

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. ales Aktenzeichen

PCT/EP 00/12668

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5019351 A	28-05-1991	DE 3814585 A	09-11-1989
		AU 608970 B	18-04-1991
		AU 3335889 A	02-11-1989
		CA 1340152 A	01-12-1998
		DE 8905074 U	22-06-1989
		DE 58907426 D	19-05-1994
		EP 0340562 A	08-11-1989
		ES 2051318 T	16-06-1994
		JP 2028559 A	30-01-1990
		JP 2080166 C	09-08-1996
		JP 7117540 B	18-12-1995
WO 9822799 A	28-05-1998	EP 0843172 A	20-05-1998
		EP 0843173 A	20-05-1998
		AU 6291498 A	10-06-1998
		EP 0938656 A	01-09-1999
WO 9841863 A	24-09-1998	AU 2208197 A	12-10-1998
WO 9635940 A	14-11-1996	AU 5763296 A	29-11-1996
		BR 9608503 A	06-07-1999
		CA 2219769 A	14-11-1996
		EP 0824684 A	25-02-1998
		JP 11505610 T	21-05-1999
		PL 323257 A	16-03-1998
		US 6078705 A	20-06-2000
		ZA 9603731 A	12-11-1996
WO 9701087 A	09-01-1997	AU 6354796 A	22-01-1997
		ZA 9605271 A	23-12-1996